Слободан Јанковић

КЛИНИЧКА ФАРМАКОЛОГИЈА

- друго издање -

Крагујевац, 2023.

Клиничка фармакологија

Аутор:
проф. др Слободан Јанковић
редовни професор фармакологије са токсикологијом и клиничке фармације, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

Рецензенти:
проф др Валентина Николић, Медицински факултет Универзитета у Нишу
проф. др Драгана Стокановић, Медицински факултет Универзитета у Нишу

Издавач:
Факултет медицинских наука у Крагујевцу

Лектор и коректор:
Нера Јанковић, филолог романиста

Технички уредник:
Слободан Јанковић

Насловна страна:
Слободан Јанковић

Штампа:
Графопромет д.о.о. Крагујевац

Тираж:
200

ISBN: 978-86-7760-211-6

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд
615.03(075.8)
615.9(075.8)
ЈАНКОВИЋ, Слободан, 1961-
Клиничка фармакологија / Слободан Јанковић. - 2. изд. - Крагујевац : Медицински факултет, 2023 (Крагујевац : Графопромет). - 176 стр. : илустр. ; 24 cm
Тираж 200. - Библиографија: стр. 167-176.
ISBN 978-86-7760-211-6
а) Фармакологија б) Токсикологија
COBISS.SR-ID 128103945

Одлуком Комисије за издавачку делатност Наставно-научног већа Медицинског факултета у Крагујевцу, број 06-10924/6 од 18.10.2023. године, ова књига се штампа као уџбеник за основну наставу.

САДРЖАЈ

ОПШТИ ДЕО 6
КЛИНИЧКА ФАРМАКОЛОГИЈА У СИСТЕМУ ЗДРАВСТВЕНЕ ЗАШТИТЕ ...6
ЗНАЊА КОЈА СУ ПОТРЕБНА КЛИНИЧКОМ ФАРМАКОЛОГУ ДА БИ ОДГОВОРИО ЗАХТЕВИМА ПРАКСЕ 8
ФАРМАКОВИГИЛАНЦА – НАУКА О НЕЖЕЉЕНИМ ДЕЈСТВИМА ЛЕКОВА 9
ИНТЕРАКЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ЛЕКОВА 14
ОСНОВНИ ФАРМАКОКИНЕТСКИ ПАРАМЕТРИ 15
Равнотежно стање 18
ИНДИВИДУАЛНО ДОЗИРАЊЕ ЛЕКА 19
КАКО ЗНАМО ДА ЛИ ТРЕБА ПРИЛАГОДИТИ ДОЗУ И КОЛИКО? 20
ТЕРАПИЈСКИ МОНИТОРИНГ ЛЕКОВА 23
ГЕНЕТСКЕ ВАРИЈАЦИЈЕ И ЛЕКОВИ 28
ГЕНЕТСКИ ПОЛИМОРФИЗАМ У МЕТАБОЛИЗМУ ЛЕКОВА 28
ГЕНЕТСКИ ПОЛИМОРФИЗАМ У ЕФЕКТУ ЛЕКОВА 31
ВРСТЕ ФАРМАКОКОНОМСКИХ СТУДИЈА 32
ВРСТЕ ТРОШКОВА У ФАРМАКОЕКОНОМИЈИ 35
МОДЕЛИРАЊЕ У ФАРМАКОЕКОНОМИЈИ 37
АНАЛИЗА СЕНЗИТИВНОСТИ У ФАРМАКОЕКОНОМИЈИ 43
АНАЛИЗА УТИЦАЈА НА БУЏЕТ ФОНДА ЗДРАВСТВЕНОГ ОСИГУРАЊА 45
ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА 47
ИНКОМПАТИБИЛНОСТ ЛЕКОВА 49
ОСНОВЕ СТАТИСТИКЕ ЗА КЛИНИЧКЕ ФАРМАКОЛОГЕ 52
ТЕСТОВИ ЗА ПОРЕЂЕЊЕ ДВЕ ГРУПЕ: СТУДЕНТОВ Т-ТЕСТ, МАН-ВИТНИЈЕВ У ТЕСТ И ХИ-КВАДРАТ ТЕСТ 52
МУЛТИВАРИЈАНТНЕ СТАТИСТИЧКЕ АНАЛИЗЕ 56
СПЕЦИЈАЛНИ ДЕО 64
ЛЕЧЕЊЕ ПРЕТКОМОРСКИХ АРИТМИЈА 64
ЛЕЧЕЊЕ КОМОРСКИХ АРИТМИЈА 66
ЛЕЧЕЊЕ ПОРЕМЕЋАЈА РИТМА ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА 68
ЛЕЧЕЊЕ СИНУСНЕ БРАДИКАРДИЈЕ ЛЕКОВИМА 69
ЛЕЧЕЊЕ КОМОРСКЕ ТАХИКАРДИЈЕ "TORSADE DES POINTES" 69
НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА И ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИАРИТМИКА 70
ЛЕЧЕЊЕ ПРЕХИПЕРТЕНЗИЈЕ И ХИПЕРТЕНЗИЈЕ ПРВОГ СТЕПЕНА 73
ЛЕЧЕЊЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ ДРУГОГ СТЕПЕНА И ХИПЕРТЕНЗИЈЕ РЕЗИСТЕНТНЕ НА ТЕРАПИЈУ 76
ЛЕЧЕЊЕ ХИПЕРТЕНЗИВНЕ КРИЗЕ 78
НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА АНТИХИПЕРТЕНЗИВА 79
Бета-блокатори 80

Директни вазодилататори ... 81
Инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима и блокатори рецептора за ангиотензин 2 (индиректни вазодилататори) ... 82
Алфа-блокатори ... 82
Антихипертензиви са централним дејством ... 83
Диуретици ... 84
Блокатори канала за калцијум ... 84
КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИХИПЕРТЕНЗИВА ... 85
ПРЕВЕНЦИЈА МОЖДАНОГ УДАРА И ИНФАРКТА МИОКАРДА ... 87
Примарна превенција можданог удара/ТИА ... 88
Секундарна превенција можданог удара/ТИА ... 88
Примарна превенција инфаркта миокарда ... 89
Секундарна превенција инфаркта миокарда ... 89
ЛЕЧЕЊЕ МОЖДАНОГ УДАРА ... 90
ЛЕЧЕЊЕ АПСАНСА ... 92
ЛЕЧЕЊЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАНИХ ОБЛИКА ЕПИЛЕПСИЈЕ ... 93
ЛЕЧЕЊЕ ПАРЦИЈАЛНИХ ЕПИЛЕПСИЈА ... 94
ПРЕКИД STATUS EPILEPTICUS-a ... 94
НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА АНТИЕПИЛЕПТИКА ... 96
КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИЕПИЛЕПТИКА ... 98
ЛЕЧЕЊЕ ШИЗОФРЕНИЈЕ ... 100
ЛЕЧЕЊЕ АКУТНЕ ПСИХОЗЕ ... 101
ЛЕЧЕЊЕ ДЕЛИРИЈУМА ... 102
НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА АНТИПСИХОТИКА ... 103
КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИПСИХОТИКА ... 105
ПРЕВЕНЦИЈА ДУБОКЕ ВЕНСКЕ ТРОМБОЗЕ ... 107
ЛЕЧЕЊЕ ДУБОКЕ ВЕНСКЕ ТРОМБОЗЕ ... 108
ЛЕЧЕЊЕ ПЛУЋНЕ ЕМБОЛИЈЕ ... 109
ЛЕЧЕЊЕ ДИСЕМИНОВАНЕ ИНТРАВАСКУЛАРНЕ КОАГУЛАЦИЈЕ ... 111
СУЗБИЈАЊЕ ПАТОЛОШКЕ ФИБРИНОЛИЗЕ ... 112
ФИБРИНОЛИТИЧКА ТЕРАПИЈА ИНФАРКТА МИОКАРДА И МОЗГА ... 113
Инфаркт миокарда ... 113
Инфаркт мозга ... 114
ПРЕВЕНЦИЈА ТРОМБОЗЕ ИНТРАВАСКУЛАРНОГ СТЕНТА ... 115
НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА АНТИКОАГУЛАНТНИХ ЛЕКОВА ... 116
НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА АНТИАГРЕГАЦИЈСКИХ ЛЕКОВА ... 117
НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА ФИБРИНОЛИТИКА ... 118
КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ОРАЛНИХ АНТИКОАГУЛАНАСА ... 119
КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ХЕПАРИНА ... 120
КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИАГРЕГАЦИЈСКИХ ЛЕКОВА ... 121
ЛЕЧЕЊЕ ПРЕДОЗИРАЊА ОРАЛНИХ АНТИКОАГУЛАНАСА И ХЕПАРИНА ... 122
Предозирање оралних антикоагуланаса ... 122
Предозирање хепарина ... 122
ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕЧЕЊЕ ОДБАЦИВАЊА ТРАНСПЛАНТАТА БУБРЕГА 123

ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕЧЕЊЕ ОДБАЦИВАЊА ТРАНСПЛАНТАТА ЈЕТРЕ 124
ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕЧЕЊЕ ОДБАЦИВАЊА ТРАНСПЛАНТАТА СРЦА 126
ИМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПИЈА БОЛЕСТИ ВЕЗИВНОГ ТКИВА И БИОЛОШКА ТЕРАПИЈА РЕУМАТОИДНОГ АРТРИТИСА 127
НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА ИМУНОСУПРЕСИВА 128
КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ИМУНОСУПРЕСИВА 130
ПРИМЕНА АНТИБИОТИКА КОД ПАЦИЈЕНАТА У ИМУНОСУПРЕСИЈИ 131
Пацијенти са трансплантираним органом и имуносупресивном терапијом 131
Пацијенти са малигном болешћу који примају хемиотерапију 132
Пацијенти са фебрилном неутропенијом 133
Пацијенти који примају инхибиторе фактора некрозе тумора алфа ... 133
ПРИМЕНА КОРТИКОСТЕРОИДА У ЛЕЧЕЊУ МАЛИГНИХ ТУМОРА КРВИ 133
ПРИМЕНА КОРТИКОСТЕРОИДА У ЛЕЧЕЊУ АУТОИМУНИХ БОЛЕСТИ И ЊИХОВА НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА 134
ПРИМЕНА КОРТИКОСТЕРОИДА У ЛЕЧЕЊУ ЕДЕМА И ЊИХОВА НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА 136
КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ КОРТИКОСТЕРОИДА 137
ЛЕЧЕЊЕ АДИСОНОВЕ КРИЗЕ 138
НАДОКНАДА ХОРМОНА У МЕНОПАУЗИ 138
ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА СТЕРИЛИТЕТА КОД ОБА ПОЛА 140
НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА ТЕРАПИЈСКЕ ПРИМЕНЕ ПОЛНИХ ХОРМОНА 141
КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ОРАЛНИХ КОНТРАЦЕПТИВА . 143
ПРИМЕНА АНТИЕСТРОГЕНА У ЛЕЧЕЊУ ТУМОРА 143
ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА ПРОСТАТЕ 145
ЛЕЧЕЊЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА ДО ХОСПИТАЛИЗАЦИЈЕ 146
ЛЕЧЕЊЕ STATUS ASTHMATICUS-A 147
ЛЕЧЕЊЕ АНАФИЛАКТИЧКЕ РЕАКЦИЈЕ 148
Лечење 149
ЛЕЧЕЊЕ ВАНБОЛНИЧКЕ ПНЕУМОНИЈЕ 150
ЛЕЧЕЊЕ УПАЛЕ СРЕДЊЕГ УВА КОД ДЕЦЕ 151
ЛЕЧЕЊЕ ФЕБРИЛНИХ КОНВУЛЗИЈА 152
ЛЕЧЕЊЕ НЕКОМПЛИКОВАНЕ ИНФЕКЦИЈЕ МОКРАЋНИХ ПУТЕВА 153
ПРИМЕНА ОПИОИДНИХ АНАЛГЕТИКА У ЛЕЧЕЊУ ЈАКИХ БОЛОВА 153
ПРОФИЛАКТИЧКА ПРИМЕНА АНТИБИОТИКА 155
ЛЕКОВИ, ТРУДНОЋА И ЛАКТАЦИЈА 158
ЛЕЧЕЊЕ БАКТЕРИЈСКОГ ЕНДОКАРДИТИСА 159
ЛЕЧЕЊЕ АНЕМИЈЕ 160
ЛЕЧЕЊЕ СИСТЕМСКОГ LUPUS ERYTHEMATOSUS-a 162
РАЦИОНАЛНА УПОТРЕБА АНТИБИОТИКА И УПРАВЉАЊЕ АНТИБИОТИЦИМА У БОЛНИЦИ 163
ДОЗИРАЊЕ ЛЕКОВА КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ 165
ЛИТЕРАТУРА 167

ОПШТИ ДЕО

КЛИНИЧКА ФАРМАКОЛОГИЈА У СИСТЕМУ ЗДРАВСТВЕНЕ ЗАШТИТЕ

Клиничка фармакологија је релативно нова дисциплина, основана почетком друге половине двадесетог века. Амерички фармаколог Хари Голд је први препознао потребу за новом врстом стручњака у медицини, рекавши следеће: "...потребна је посебна врста стручњака, који нису упознати само са техникама и основама лабораторијске фармакологије, већ и са клиничком медицином...". Управо су клинички фармаколози стручњаци таквог профила, који треба да користе своје детаљно познавање механизама дејства лекова, њиховог ефекта у стварним клиничким условима и фармакокинетике у решавању проблема пацијената у стварном животу.

Међутим, од самог почетка се клиничка фармакологија развијала различитим смеровима у различитим деловима света. Углавном је била више оријентисана на истраживање него на здравствену заштиту. У Сједињеним Америчким Државама, где је и прво настала, клиничка фармакологија никада није дошла до пацијената: анализе рађене крајем двадесетог века су показале да од око 800 клиничких фармаколога у тој земљи, велика већина ради на универзитетима, у фармацеутској индустрији или државним регулаторним телима. Главна област њиховог рада је процес развоја лекова, а не употреба лекова у лечењу конкретних болесника. С друге стране, у европским земљама клинички фармаколози су се фокусирали како на истраживање, тако и на рад у здравственој заштити. Ипак, ангажовање клиничких фармаколога у здравственој заштити не иде сасвим глатко: има доста неразумевања њиховог места и преплитања компетенција у лечењу пацијената са другим специјалностима.

У Србији клиничка фармакологија постоји као званично призната здравствена специјализација у трајању од 4 године, коју могу уписати лекари опште праксе после завршеног приправничког стажа и положеног стручног испита. Такође постоји ужа специјализација из клиничке фармакологије - фармакотерапије у трајању од 12 месеци, коју могу уписати специјалисти клиничке фармакологије, хирургије, интерне медицине, анестезиологије и неких других грана медицине. По завршетку здравствене специјализације или уже специјализације, лекари добијају звање клиничких фармаколога, и могу да се у пракси посвете активностима за које су образовани. На основу законских и подзаконских аката у Републици Србији, свака болница која има више од 400 постеља треба да има бар једног клиничког фармаколога, који ће радити у посебној организационој јединици болнице – Служби клиничке фармакологије. Из такве службе

клинички фармаколози делују у читавој болници, трудећи се да унапреде руковање лековима и побољшају квалитет медикаментозне терапије свих врста болесника. Ево неких од активности којима се баве клинички фармаколози у болницама: (1) на позив лекара других специјалности коригују и прилагођавају медикаментозну терапију болесника њиховим потребама; (2) по упуту лекара опште праксе коригују и прилагођавају медикаментозну терапију амбулантних болесника; (3) спроводе терапијски мониторинг лекова (антипилептика, антидепресива, антибиотика и др.); (4) израђују листе лекова који ће се набављати и користити у болници; (5) контролишу рационалност прописивања лекова, посебно антибиотика и лекова са високом ценом; (6) израђују водиче добре праксе за примену појединих врста лекова; (7) откривају, региструју и предузимају мере на спречавању нежељених дејстава лекова; (8) дизајнирају и спроводе клиничка испитивања лекова; (9) руководе или учествују у раду Етичких одбора болница који процењују оправданост извођења клиничких испитивања лекова, и (10) предлажу и осигуравају спровођење усвојене политике употребе лекова у болници. Дакле, посла за клиничке фармакологе у болницама има веома много, и за сада је њихов број у Србији знатно мањи од потребног за оптимално спровођење наведених активности.

Нажалост, у ванболничкој здравственој заштити клинички фармаколози још нису нашли своје место, па законски и подзаконски акти у Србији не предвиђају да клинички фармаколог ради у Дому здравља. Добар део активности које клинички фармаколози спроводе у болницама би се могао спроводити и у ванболничкој здравственој заштити, што би знатно допринело рационалнијој употреби лекова код ванболничких пацијената.

У неким развијеним земљама (а понегде и у Србији) део послова клиничког фармаколога преузимају фармацеути који су завршили специјализацију из области клиничке фармације. Таква пракса је последица релативно малог броја клиничких фармаколога у здравственој заштити, и великих потреба за специјалистима са добрим знањем о лековима, који владају вештинама безбедне примене лекова. Заправо су клинички фармаколози и клинички фармацеути на истом послу, и њихова сарадња у пракси даље побољшава квалитет здравствене заштите. Ипак, само клинички фармаколози знају како да прегледају болесника и да утврде да ли је примена претходно прописаних лекова оправдана или не, као и да ли постоје индикације за примену лекова који нису прописани. Све више лечење болесника захтева мултидисциплинарни приступ, тако да ће у будућности сарадња међу стручњацима различитих специјалности бити све већа. Присетимо се само све већег броја старих особа у нашој популацији, код којих је капацитет елиминације лекова знатно смањен; потпуно збрињавање таквих пацијената може да обави само комплетан тим здравствених професионалаца, који ће неретко предводити клинички фармаколог.

У претходној деценији (2010-2020) појавио се нови концепт организације рада у здравственим установама чији циљ је што правилнија, односно рационалнија примена лекова. Концепт је прво започео са

антибиотицима, и добио је назив „управљање антибиотицима“ (енгл. „antimicrobial stewardship“) да би се потом проширио и на остале лекове, и добио назив „управљање лековима“ (енгл. „medicines management“). Поента управљања лековима је у сарадњи лекара различитих специјалности, укључујући клиничке фармакологе, на лечењу појединачних пацијената који су посебно комплексни у погледу терапије која им је потребна, као и на стварању и спровођењу одређене политике примене лекова у здравственој установи или региону. Управљање лековима има различите појавне облике, тј. конкретне начине организовања, који се прилагођавају условима на терену. Природно је да клинички фармаколози координирају рад стручних тимова у оквиру управљања лековима, с обзиром на њихове компетенције, али то за сада није правило, већ је ситуација различита од установе до установе.

ЗНАЊА КОЈА СУ ПОТРЕБНА КЛИНИЧКОМ ФАРМАКОЛОГУ ДА БИ ОДГОВОРИО ЗАХТЕВИМА ПРАКСЕ

С обзиром на комплексност проблема које клинички фармаколог треба да решава у пракси, потребно је да познаје већи број научних дисциплина. Најпре је потребно добро познавање принципа по којима лекови делују на организам човека (фармакодинамика), а затим и фармакокинетике, тј. како се лекови апсорбују, дистрибуирају, метаболишу и излучују. Потом је неопходно познавати клиничку медицину, бар у обиму у коме је познају лекари опште праксе који имају клиничког искуства, како би се терапија могла поставити у контекст обољења и стања пацијента. Потребна су и знања из фармаковигиланце (науке о нежељеним дејствима лекова), како би се могли протумачити нежељени догађаји који настају у току терапије, фармакоекономије (науке о исплативости лекова, тј. равнотежи трошкова и ефеката терапије), како би се могло одлучити које лекове је оправдано примењивати, а које не, медицине засноване на доказима (да би се могло проценити колико је неки лек заиста ефикасан и безбедан) и методологије преклиничких и клиничких истраживања (како би могло да се процени да ли се може веровати резултатима публикованих студија, али и да би клинички фармаколог могао да направи протокол клиничке студије - експерименталне или опсервационе - када се то од њега затражи).

Још неколико дисциплина захтева да се клинички фармаколог упозна са њима. Знања из фармакогенетике су потребна како би се разумео начин на који промене у генетском материјалу утичу на дејство и фармакокинетику лекова. И познавање токсикологије је од великог значаја, јер се у пракси неретко дешава да се лекови предозирају, па настају токсични ефекти које треба препознати. Клинички фармаколог

треба такође да познаје законске и подзаконске прописе који регулишу испитивање, регистрацију, набавку, примену и остале аспекте везане за промет лекова, како би могао да правилно процени да ли одређени поступак представља кршење регулативе, или не. Фармакоинформатика је још једна област чија знања су неопходна – како доћи до кредибилних информација о лековима и обољењима, о најрационалнијем избору терапије у одређеном клиичком стању, тј. како наћи и протумачити водиче добре праксе, систематске прегледе, мета анализе и клиничке студије. Најзад, солидно познавање статистике је такође потребно, јер оно омогућава да се резултати клиничких истраживања правилно протумаче.

Наведена листа дисциплина можда изгледа предуга, а знања којима је неопходно овладати преобимна; тачно је да је пред клиничким фармаколозима веома тежак задатак, и потребно је време да се он савлада и испуни. Само континуирано учење и усавршавање у овим дисциплинама, које не престаје до краја радног века, може довести до квалитетне праксе клиничког фармаколога и добрих резултата, тј. што више излечених и залечених пацијената, и што мање нежељених и токсичних дејстава лекова. Ако се на неку област људске делатности може применити латинска пословица „Ars longa, vita brevis“ („Знање је огромно, а живот кратак“), онда је то свакако клиничка фармакологија.

ФАРМАКОВИГИЛАНЦА – НАУКА О НЕЖЕЉЕНИМ ДЕЈСТВИМА ЛЕКОВА

Када се за време примене лека појави нешто неповољно (нпр. мучнина, поремећај лабораторијских резултата, повреда, оспа, неко ново обољење, или било шта друго лоше по пацијента) то се назива **нежељени догађај**, који може, али и не мора бити у вези са леком. Тек ако докажемо узрочно-последичну везу између лека и нежељеног догађаја можемо рећи да се ради заправо о **нежељеном дејству лека**. Научна дисциплина која се бави прикупљањем и тумачењем нежељених дејстава лекова се назива фармаковигиланца.

Нежељено дејство лека (НДЛ) је одговор организма на лек који је штетан и непланиран, и који се јавља при дозама нормално коришћеним за профилаксу, дијагнозу или терапију болести, или измену неке физиолошке функције. Осим поменутог, у нежељена дејства спадају: неповољне интеракције између лекова, изостанак терапијског ефекта лека и промене које прате прекид примене лека на који је организам претходно повољно реаговао.

Не постоји лек који нема нежељених дејстава; постоје само лекови са тежим или лакшим нежељеним дејствима, зависно од њихове способности да реагују са различитим ткивима и органима. Зато на нежељена дејства треба мислити увек када се примењују лекови; тада ћемо бити у прилици

да нека нежељена дејства предвидимо, а тиме и избегнемо. У том смислу је корисно да се познају рани знаци нежељених дејстава; на пример, ако се после примене ламотригина, антиепилептика друге генерације, на доњим екстремитетима појаве црвене мрље које су правилног кружног облика, са светлијим и тамнијим појасевима (тако да подсећају на цртеж мете), примену лека треба одмах обуставити, што ће спречити прогресију ове осипе (која се назива erythema multiforme) у булозну форму, са много тежим последицама (булозна форма се назива Стивен-Џонсонов синдром).

Нежељена дејства лекова представљају велико оптерећење за здравствени систем. Студије су показале да се око 6 одсто свих болничких пацијената тамо налази због нежељених дејстава лекова. Чак 10 до 20 одсто болничких пацијената доживи бар неко нежељено дејство лека док борави у болници. Главни узрок тако високе учесталости нежељених дејстава је истовремена примена великог броја лекова код истог пацијента. Међутим, постоји велика могућност да се нежељена дејства избегну, ако се мисли на њих: таквих је чак 50 одсто.

Сва нежељена дејства се могу сврстати у три велике групе:

- А – НДЛ која се могу предвидети на основу механизма дејства лека (нпр. сувоћа уста код примене трицикличних антидепресива, због њиховог антимускаринског дејства);
- В – бизарна НДЛ (енгл. „bizare“) која су непредвидива, ретка, не зависе од дозе, обично су озбиљна (нпр. агранулоцитоза код бета-лактамских антибиотика);
- С – НДЛ која имитирају обољења (нпр. синдром сличан си-стемском лупусу еритематодесу код примене прокаинамида или хидралазина).

Учесталост нежељених дејстава неког лека варира: нека се јављају чешће од других. Да бисмо имали оријентацију, колико је вероватно да ли ће се појавити неко нежељено дејство одређеног лека, она се могу ***по учесталости*** сврстати у:

- врло честа: јављају се код више од 10 одсто болесника;
- честа: јављају се код 1 – 10 одсто болесника;
- нису честа: јављају се код 0.1 – 1 одсто болесника;
- ретка: јављају се код 0.01 одсто - 0.1 одсто болесника, и
- врло ретка нежељена дејства: јављају се код мање од 0.01 одсто болесника.

Познавање учееталости нежељених дејстава конкретних лекова нам у пракси може бити од велике користи у ситуацији када пацијент узима већи број лекова, а онда доживи неки нежељени догађај. Ако тај нежељени догађај може изазвати неколико лекова од оних која пацијент узима, најпре треба посумњати на онај лек међу њима који такво нежељено дејство изазива са највећом учесталошћу (једноставно, највећа учесталост значи и највећу вероватноћу да је баш тај лек узрок нежељеног догађаја).

Од нежељених дејстава у пракси нас највише брину тзв. ***озбиљна*** нежељена дејства. То су нежељена дејства која доводе до неке од следећих последица:

- смрт
- хоспитализација
- продужетак хоспитализације
- инвалидитет
- опасност по живот
- малигна болест или
- урођене аномалије.

За сваки лек који издајемо пацијенту, потребно је да познајемо озбиљна нежељена дејства која може изазвати, да упозоримо пацијента на њих и упознамо га са начинима њихове превенције (нпр. пацијенти који примају сулфонамиде треба да узимају доста течности, како би се спречила кристализација сулфонамида у тубулима бубрега и њихово оштећење), као и са обавезним праћењем (мониторингом) лабораторијских и других параметара који могу правовремено указати на почетак неког нежељеног догађаја (нпр. када пацијент узима антипсихотик друге генерације клозапин, обавезно је да се број неутрофила у крви контролише на сваких 7 дана у току првих 18 недеља терапије, а затим једном месечно, како би се спречила појава агранулоцитозе).

Као што је већ речено, када запазимо неку нежељену појаву код пацијента који узима лек, ми нисмо одмах сигурни да је баш тај лек проузроковао примећену појаву. Зато у почетку такве појаве називамо "нежељеним догађајима", и можемо их назвати "нежељеним дејствима" тек када утврдимо узрочно-последичну везу између лека и појаве. При утврђивању *узрочно-последичне везе* посебно обраћамо пажњу на следеће елементе:

1. Временски интервал од примене лека до појаве НДЛ? Ако је нежељени догађај настао за време примене лека, или ускоро после престанка примене, вероватније је последица примене лека, него неког другог фактора.
2. Dechallenge – Шта се дешава по престанку примене лека? Ако се нежељени догађај повлачи после престанка његове примене, вероватно се ради о нежељеном дејству.
3. Rechallenge – Шта се дешава после поновне примене лека? Ако после поновне примене лека опет уочимо нежељени догађај, веома је велика вероватноћа да је њиме проузрокован.
4. Да ли постоје алтернативни узроци НДЛ? Ако нема другог објашњења за појаву нежељеног догађаја, лек остаје највероватнији узрочник.
5. Да ли је такво нежељено дејство већ описано? Искуства других са применом лека кога прати нежељени догађај су нам увек од користи за утврђивање узрочности.

6. Да ли постоји лабораторијска потврда? На пример, пораст аминотрансферазе у крви болесника који је добио мучнину и повраћање за време примене лека, значајно сугерише да је дошло до хемијског хепатитиса).
7. Да ли постоји одговарајуће биолошко објашњење настанка нежељеног дејства лека, тј. да ли можемо наслутити механизам настанка нежељеног дејства

Обавеза је и фармацеута и лекара да сваки примећени нежељени догађај пријаве нашем Националном центру за нежељена дејства лекова при Агенцији за лекове и медицинска средства Србије, на посебном формулару који се може преузети са веб-сајта Агенције. Дакле, довољна је само сумња да се ради о нежељеном дејству, да би се попунила и послала пријава. За нове лекове пријављују се сва нежељена дејства у току првих 5 година од момента када буду регистровани у Србији. За лекове који су дуже од 5 година на тржишту, пријављују се само озбиљна нежељена дејства и до тада непозната нежељена дејства. Национални центар је у обавези да свакоме ко је нежељени догађај пријавио и потражи објашњење, пружи процену узрочно-последичне везе нежељеног догађаја и лека, уз помоћ својих експерата.

Од скора и пацијенти имају могућност да пријаве сумњу на нежељено дејство лека Агенцији за лекове, преко посебног формулара који се налази на веб страници ове агенције. Нажалост, то се за сада ретко дешава, јер недостаје едукација опште јавности о нежељеним дејствима, процедури и значају пријављивања сумње на нежељено дејство.

Редовно пријављивање свих примећених нежељених догађаја важно је за свеукупну безбедност примене лекова у земљи. Оно омогућава да се рано примете опасни лекови, који изазивају много озбиљних нежељених дејстава, и да се брзо забрани њихова даља примена. На жалост, фармацеути и лекари веома ретко пријављују нежељена дејства лекова, и процењује се да је број пријављених случајева свега 1 – 10 одсто стварног броја. У Србији је тај број још мањи – свега неколико стотина пријава годишње. Зашто се нежељена дејства лекова слабо пријављују још увек је нејасно, али се претпостављају следећи разлози:

- веровање да су само сигурни лекови на тржишту;
- страх да ће болесник код кога је уочено нежељено дејство тужити лекара;
- избагавање да се после пријаве ступи у комуникацију са особама задуженим за фармаковигиланцу у фармацеутској компанији чији је то лек (они обично траже додатне податке од лекара који је пријавио нежељени догађај како би утврдили каузалност);
- осећај кривице, јер је лек узроковао тегобе болеснику;
- жеља да се публикују нежељена дејства;
- непознавање начина пријављивања;
- устручавање да се пријави само сумња, и
- незаинтересованост.

Постоји више истраживачких метода које су на располагању за проучавање нежељених дејстава лекова: стимулисано пријављивање, активне методе (праћење сваког случаја прописивања лека, студије са "стражарских места", регистри), опсервационе студије (студије пресека, студије "случај/контрола", кохортне студије) и експерименталне клиничке студије. **Стимулисано пријављивање** подразумева да произвођач лека финансијски стимулише лекаре који прописују његов лек да му пријављују сваки случај нежељеног дејства који запазе код својих пацијената; када се скупи довољан број пријава, произвођач их обради статистички и графички, што омогућава бољу процену безбедности тог лека. **Праћење сваког случаја прописивања лека** се састоји од организације система праћења сваког пацијента који узима одређени лек, при чему су лекари који су прописали лек у обавези да о сваком таквом пацијенту подробно известе организатора праћења; организатор праћења потом обрађује приспеле извештаје, и утврђује врсту нежељених дејстава и њихову инциденцију. **Студије са "стражарских места"** подразумевају регистровање и анализу свих пацијената који су имали абнормални лабораторијски или резултат неке друге врсте испитивања; уочавањем одређених правилности може се доста закључити о нежељеним дејствима одређених лекова. За неке болести постоје **регистри болесника** на националном нивоу; у таквим регистрима се могу наћи и подаци о примећеним нежељеним дејствима лекова, који се могу обрадити и приказати стручној јавности. **Студије пресека** обухватају одређену групу болесника у једном акту (нема праћења болесника) и бележе појаву нежељених дејстава лекова код болесника који су изложени неком леку, као и код болесника који нису изложени том леку; утврђивањем разлике у учесталости нежељеног дејства између групе изложених и групе неизложених болесника може се открити веза лека са нежељеним дејством. Насупрот њима, **кохортне студије** прате одређену групу болесника током времена и бележе појаву нежељених дејстава лекова код болесника који су изложени неком леку, као и код болесника који нису изложени том леку. Код **студија "случај/контрола"** истраживач најпре пронађе пацијенте који су доживели одређени нежељени догађај, а затим проналази њима сличне контролне пацијенте, који нису доживели тако нешто; потом се у обе групе пацијената истражује у којој мери су били изложени леку на који се сумња, и на основу тог упоређења изводи закључак о вези између нежељеног догађаја и лека. На крају, **експерименталне клиничке студије, тј. рандомизиране, контролисане, двоструко слепе студије** могу такође открити постојање нежељених дејстава одређеног лека; нажалост, с обзиром на релативно мали број пацијената који се могу укључити у овакве студије (највише пар хиљада), њима се могу открити само честа и врло честа нежељена дејства лекова.

Сумарно гледано, само неке од ових метода су погодне за клиничке фармакологе, који имају ограничено време и ресурсе за истраживање. Према досадашњем искуству, најизводљивије су студије са "стражарских места" и опсервационе студије. Заједничке карактеристике ових студија су

релативно мали број пацијената (мање од 200), фокус на нежељена дејства која се брзо појављују после излагања леку, не-интервенцијски дизајн и ниски трошкови. Ако се дизајн таквих студија направи адекватно, и ако се спроводе пажљиво и у складу са протоколом, резултати ће бити интересантни и корисни за практичну примену. Такве студије су користан додатак далеко скупљим експерименталним клиничким студијама, и обимним системима надзора над појавом нежељених дејстава при примени лекова.

О нежељеним дејствима лекова се мора увек размишљати, посебно код особа које су старе и имају истовремено више обољења. Под „старим" особама у медицини се подразумевају особе старије од 65 година, и данас је веома честа појава да старе особе истовремено узимају велики број лекова. Ако један пацијент узима истовремено 5 или више лекова, таква појава се назива „**полифармација**" (застарели назив је „полипрагмазија"). Полифармација може бити и оправдана, и неоправдана, тако да је увек упутно преиспитати неопходност примене лекова који су прописани старој особи. Чак иако је оправдана, полифармација је фактор ризика и за настанак озбиљних нежељених дејстава, и за настанак непожељних интеракција лекова које имају клинички значај. Зато треба поштовати следећи принцип кад год је могуће: **пацијенту треба прописати најмањи број лекова који може да излечи или залечи све његове здравствене поремећаје**.

ИНТЕРАКЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ЛЕКОВА

Чим се у организму нађу два или више лекова у исто време, постоји вероватноћа да ће они утицати једни на друге тако што ће мењати њихову фармакокинетику или фармакодинамику. Утицај који неки лек има на други називамо интеракцијом, која може бити фармакодинамска или фармакокинетска. **Фармакодинамске интеракције** подразумевају да лекови мењају дејство једни другима, најчешће преко утицаја на исти рецептор (на пример, бета блокатор ће ометати дејство бета агониста), или делујући на исто ткиво на исти или супротан начин (на пример, пилокарпин доводи до сужења зенице изазивајући контракцију мишића сфинктера зенице - musculus sphincter pupillae – преко мускаринских рецептора, док фенилефрин доводи до ширења зенице, изазивајући контракцију мишића који је шири – musculus dilatator pupillae – преко адренергичких алфа рецептора). Ако је резултат фармакодинамске интеракције појачање дејства једног или оба лека, говоримо о **агонизму**, а ако је резултат слабљење дејства једног или оба лека, говоримо о **антагонизму**. И агонизам и

антагонизам могу бити **фармаколошки**, ако су последица утицаја лекова на исти рецептор, или **физиолошки**, ако лекови делују на исто ткиво, али преко различитих рецептора. Фармакокинетске интеракције подразумевају утицај лекова једних на друге на нивоу апсорпције, дистрибуције, метаболизма или излучивања. Најзначајније фармакокинетске интеракције се одвијају на нивоу метаболизма лекова, и то у ћелијама јетре, на цитохромима, где неки лекови могу индуковати стварање и активност цитохрома, а други их инхибирати. Индукција цитохрома ће за последицу имати убрзање елиминације лекова који се метаболишу на њима, а инхибиција успорење.

Осим на цитохромима, до интеракција може доћи на другим ензимима којима се лекови метаболишу, или на мембранским транспортерима помоћу којих лекови или улазе у ћелије или из њих бивају избачени. Највећа суперфамилија мембранских транспортера је тзв. ABC суперфамилија, названа тако зато што за себе везује аденозин-трифосфат (ATP) из ког црпе енергију за пребацивање лекова преко мембране. У ову суперфамилију спадају **гликопротеин П** (још се назива протеин многоструке резистенције на лекове [MRP-1] или ATP-везујућа касета B1 [ABCB1]), **протеин резистенције карцинома дојке** (BRCP или други назив ATP-везујућа касета G2, ABCG2), **протеин одговоран за резистенцију на лекове** (MDR-1 или други назив ATP-везујућа касета C1) и многи други. Лекови могу конкурисати за исти транспортер и на тај начин ометати излазак или улазак један другом у ћелије, или на неки други начин стимулисати или инхибирати функционисање мембранских транспортера. За неке лекове је познато да се понашају као инхибитори (нпр. орални антидијабетик из групе сулфонилуреа глибурид) или стимулатори појединих мембранских транспортера (нпр. пантопразол), што их класификује као лекове са значајним потенцијалом за интеракције са другим лековима.

ОСНОВНИ ФАРМАКОКИНЕТСКИ ПАРАМЕТРИ

Основни фармакокинетски параметри којима можемо описати кретање лека кроз организам човека су **волумен дистрибуције, клиренс лека и константа елиминације**. Волумен дистрибуције говори о мери у којој лек продире у ткива и ћелије, док клиренс лека и константа елиминације изражавају на различите начине исто: брзину којом се лек елиминише из организма. Између ова три параметра постоји математичка веза,

тако да се у сваком моменту може израчунати било који од њих уколико су позната остала два. Математичка релација гласи:

$$K_e = \frac{Cl}{Vd}$$

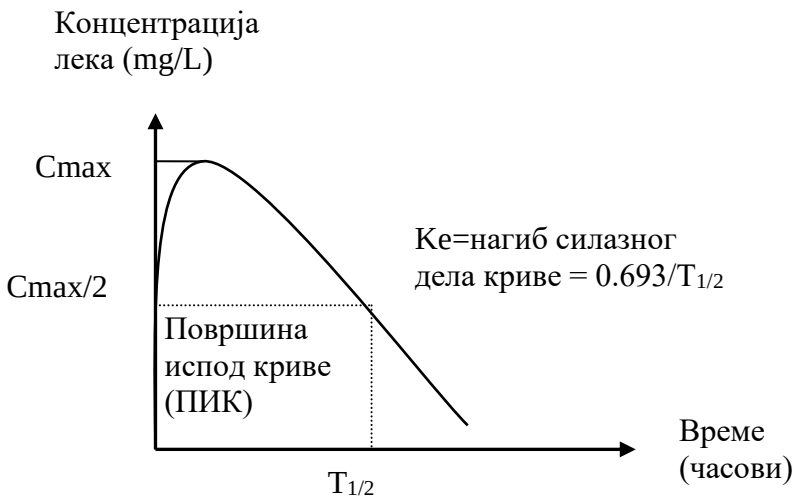
где је Ке = константа елиминације, Cl = клиренс лека, а Vd = волумен дистрибуције лека.

Волумен дистрибуције *(V_d)* је виртуелна величина која се израчунава као количник између дозе у којој је лек примењен *(D)* и његове концентрације у крви *(C_p)*:

$$V_d = \frac{D}{C_p}$$

Волумен дистрибуције представља запремину у којој би се лек дистрибуирао под условом да је у свим деловима те запремине концентрација лека иста, тј. једнака концентрацији лека у крви. Иако виртуелна, ова величина нам може доста рећи о понашању лека у организму. Ако је V_d око 5L, може се претпоставити да се лек дистрибуирао само у интраваскуларном простору и да није могао да изађе из крвних судова (нпр. плазма-експандер декстран 70). Ако је V_d око 15L, може се претпоставити да се лек дистрибуирао у оквиру екстрацелуларне течности (јер ње има око 15L), да није липосолубилан и да не продире унутар ћелија нити у централни нервни систем. Ако је волумен дистрибуције око 40L, лек је продро у све ћелије организма (V_d је једнак волумену укупне воде у организму), а ако је V_d веће од 40L (некад и неколико стотина литара), то значи да се лек негде и депоновао у организму (највећи део дозе лека се налази у депоу, концентрација лека у крви је ниска, па је количник D/C_p висок).

Математичке величине које нам говоре о брзини елиминације лекова из организма су **клиренс (Cl), константа елиминације (K_e) и време полуелиминације ($T_{1/2}$).** Све три величине се могу израчунати са криве која описује кретање серумске концентрације лека у времену (види слику) после оралне примене.



Концентрација лека у крви после једне оралне дозе.

Клиренс лека представља количину крвне плазме која се ослободи лека у јединици времена. Укупни клиренс лека обухвата све путеве елиминације и може се изразити као збир бубрежног, јетреног, плућног и других клиренса. Израчунава се као количник укупне количине лека која је елиминисана у јединици времена и концентрације лека у плазми. У пракси се *укупни* клиренс лека одређује са криве серумска концентрација лека/време (види горњу слику), као количник дозе лека и површине испод криве (ПИК). Ако би хтели да израчунамо само *бубрежни* клиренс лека, онда би укупну количину лека која се излучила преко бубрега у јединици времена поделили са површином испод криве. ***Време полуелиминације ($T_{1/2}$)*** је време за које се половина унете количине лека елиминише из организма. У пракси се време полуелиминације одређује са графика "серумска концентрација лека/време" (види слику), тако што се очита време потребно да се концентрација лека на силазном делу криве смањи на половину. Јасно је да нагиб силазног дела криве заправо одређује брзину елиминације: што је нагиб већи, елиминација је бржа, и обратно. Нагиб се математички изражава као тангенс угла под којим је силазни део криве нагнут у односу на икс-осу, и назива се још константом елиминације лека (K_e). Између константе елиминације (нагиба криве) и времена полуелиминације постоји једноставна математичка релација: $T_{1/2} = 0.693/K_e$.

Из математичке везе волумена дистрибуције, клиренса лека и константе елиминације може се уочити да је елиминација лекова који продиру у ткива и ћелије (тј. чији волумен дистрибуције је велики) спора, и обрнуто. То се може логички објаснити чињеницом да је при великом волумену

дистрибуције концентрација лека у крви ниска; како брзина елиминације зависи од висине концентрације лека у крви (што је концентрација лека виша, елиминација је бржа, и обрнуто), лекови са великим волуменом дистрибуције ће се елиминисати споро. Примери лекова са великим волуменом дистрибуције и спором елиминацијом су психотропни лекови (антидепресиви, антипсихотици, седативи, хипнотици), који због велике липосолубилности (а такви морају бити да би продирали кроз хематоенцефалну баријеру у мозак) продиру у ткива и ћелије и имају ниску концентрацију у крви. Због споре елиминације лекови из поменутих група се примењују у само једној дневној дози. Супротан пример (мали волумен дистрибуције и брза елиминација) нам дају антибиотици (нпр. аминогликозиди, пеницилини, цефалоспорини, и др.), који слабо продиру унутар ћелија, имају високу концентрацију у крви и брзо се елиминишу, што резултира потребом да се њихове дозе примењују често, на сваких 6 или 8 сати.

Равнотежно стање

Када су у питању лекови са линеарном кинетиком елиминације (тј. лекови код којих се механизми елиминације не могу заситити при уобичајеном дозирању, па је брзина елиминације утолико већа што је виша концентрација лкеа у крви), после поновљеног давања исте дозе долази до успостављања равнотежног стања у коме **је количина лека која се елиминише између две дозе лека једнака тој дози**. После прве дозе у дозном интервалу се елиминише само део дозе, тако да следећа доза знатно повиси концентрацију лека у крви. Повећана концентрација лека у крви доводи до убрзања елиминације, тако да се у другом дозном интервалу елиминише већи део дозе него у првом. Трећа доза лека даље повећава концентрацију лека у крви, па се у трећем дозном интервалу елиминише још већи део дозе. После 4-5 дозних интервала (под условом да су они приближно једнаки полувремену елиминације лека) успоставља се равнотежно стање. Тада се концентрација лека у крви одржава на сталном нивоу, осцилирајући око одређене вредности. У пракси, наш циљ је да давањем лека болеснику у правилним размацима (дозним интервалима) постигнемо равнотежно стање у коме ће концентрација лека у крви бити довољно висока да се испољи терапијски ефекат лека, а опет не превисока, како се не би испољили токсични ефекти лека.

Равнотежно стање се може достићи и брже од 4-5 времена полуелиминације, ако применимо као прву ***ударну*** дозу лека, која је неколико пута већа од обичне појединачне дозе (дозе одржавања). То чинимо, на пример, када применимо ударну дозу антибиотика, где нам је циљ да што пре достигнемо концентрације у крви које су делотворне против узрочника инфекције. Ударне дозе се **не прилагођавају** евентуалним поремећајума функције јетре или бубрега код пацијената, јер њиховом једнократном

применом засигурно нећемо превазићи циљне концентрације у крви које очекујемо у равнотежном стању.

За успешну терапију веома је важно да болесник узима свој лек редовно, тј. да не пропусти ни једну дозу. Уколико се то ипак деси, равнотежно стање се ремети и концентрација лека у крви пада. Потребно је да прође неколико дозних интервала да би се поново успоставило првобитно равнотежно стање са жељеном концентрацијом лека у крви. Такође, свака промена дозе лека или дозног интервала ремети постојеће равнотежно стање, и резултираће новим равнотежним стањем после наредних 4-5 дозних интервала.

ИНДИВИДУАЛНО ДОЗИРАЊЕ ЛЕКА

Иако је општепознато да дозу лека треба индивидуализовати, односно прилагођавати према физиолошком и патофизиолошком статусу пацијента коме се лек прописује, у пракси је то тешко постићи, пре свега због сложености задатка прилагођавања. Индивидуализација дозе лека треба прво да се заснива на прецизној процени функционалног стања виталних органа пацијента, а затим на нашем знању о томе како функционални статус органа утиче на кључне фармакокинетичке параметре лека (клиренс, волумен дистрибуције, везивање протеина у плазми и биолошка расположивост). Проблем индивидуализације дозирања лекова све се више покушава да реши помоћу фармакокинетичких калкулатора заснованих на информационој технологији, а у последње време користи се вештачка интелигенција, међутим само успутно и са ограниченим дометом.

Упркос бројним публикацијама у којима су разрађени принципи индивидуализације дозе лекова, наше знање о односу функционалног статуса пацијента према стварној апсорпцији, дистрибуцији, метаболизму и елиминацији је за већину лекова изненађујуће ограничено и неуједначено. Само шачица лекова, углавном са уским терапијским прозором, предмет је терапијског мониторинга (тј. мерења концентрације у серуму), што омогућава прецизније прилагођавање режима дозирања према стању пацијента, и то помоћу потврђених фармакокинетичких калкулатора, ако су доступни. Постоји потреба да веома заузети клиничари науче како да конкретно индивидуализују дозе за ограничен број лекова које користе скоро сваки дан у оквиру своје специјалности; међутим, предуслов за то је познавање принципа индивидуализације дозе лекова у најчешћим клиничким стањима која утичу на фармакокинетику лекова.

КАКО ЗНАМО ДА ЛИ ТРЕБА ПРИЛАГОДИТИ ДОЗУ И КОЛИКО?

Иако постоји много софистицираних фармакокинетичких метода и готових калкулатора за прилагођавање дозе одређеног броја лекова, најједноставнији се заснива на циљаној просечној равнотежној концентрацији лека у стабилном стању и фармакокинетичком моделу који не узима у обзир одељке организма. Стање равнотеже одређеног лека у фармакокинетичком смислу се обично постиже након 4-5 дозних интервала, када је количина лека која се елиминише током дозног интервала једнака његовој дози одржавања. Током равнотежног стања, флуктуације концентрације лека у плазми су на минимуму за тај лек, што желимо да постигнемо, јер ефекти лека такође неће много флуктуирати у таквој ситуацији (постоји корелација између концентрације лека у плазми и његовог ефекта). С обзиром да из претходних студија знамо која је просечна оптимална циљна концентрација лека у плазми која ће произвести жељени ефекат, требало би да прилагодимо дозу лека тако да се та циљна концентрација достигне током равнотежног стања. Фармакокинетичким моделом без одељака занемарујемо сложену равнотежу између бројних телесних одељака и гледамо на људско тело у целини, поједностављујући математичке односе између кључних параметара који описују апсорпцију, дистрибуцију и елиминацију лека. Стога се режим дозирања може лако израчунати помоћу једначине која повезује дозу са циљном концентрацијом у равнотежном стању, укупним клиренсом лека, волуменом дистрибуције и биорасположивошћу:

$$MD = \frac{(C_{ss} \times CL \times \tau)}{F} = \frac{(C_{ss} \times k_e \times V_d \times \tau)}{F}$$

где је MD доза одржавања, Css је концентрација лека у плазми у равнотежном стању, CL је укупни клиренс лека, τ је интервал дозирања, ke је константа брзине елиминације, а Vd је волумен дистрибуције. Прорачун ударне дозе (LD) треба извршити према формули:

$$LD = \frac{(C_{ss} \times V_d)}{F}$$

Препоручене MD, LD и F (биоискористљивост) за лек можемо пронаћи у званичном сажетку карактеристика производа (SmPC) или подацима о прописивању, па шта онда треба учинити у ситуацијама када је потребно прилагођавање дозе?

С обзиром да бисмо Css и τ могли сматрати фиксним параметрима (Css је концентрација лека у плазми унутар терапијског опсега која је у претходним студијама доказана као ефикасна, па не желимо да је мењамо, док би τ требало да се фиксира како би се омогућило универијантно

подешавање дозе лека), MD можемо прилагодити на основу очекиваних промена CL и F, а LD треба прилагодити на основу промена Vd и F. Стога, релативно повећање или смањење CL, Vd и F у односу на нормалне вредности код здравих особа ће узроковати релативно (процентуално) повећање или смањење MD и LD у односу на препоручене дозе у Сажетку карактеристика лека.

Иако безброј фактора може утицати на CL, Vd и F лека, најважнија су стања са клинички значајним утицајем на ове параметре. У наредној табели приказани су поједина патолошка стања и квантификација њиховог утицаја на CL, Vd и F лекова, уопште узев.

Табела. Утицај различитих патолошких стања на фармакокинетске параметре лекова.

Патолошко стање	**Промена укупног клиренса лека (CL)**	**Промена волумена дистрибуције (V)**	**Промена оралне биоискористљивости (F)**	**Потребна корекција у формули за израчунавање дозе**
Акутна срчана декомпензација или тешка хронична инсуфицијенција срца	Смањен ако су клиренси у јетри или бубрегу зависни од брзине протока крви (тј. Унутрашњи клиренс није ограниченог капацитета)	Повећан због едема ако је Vd<20L код здравих	Вероватно смањена само код BCS класе 4 лекова (слабо растворљиви у води и слабо продиру кроз мембране)	- Смањити CL за проценат који је једнак проценту смањења ејекционе фракције. - повећати Vd за онолико литара колико се у килограмима повећала тежина пацијента - нема јасне препоруке за промену F
Инсуфицијенција јетре (Child-Pugh B или C)	Смањен код лекова са умереним (0.3 – 0.7) до високим (>0.7) екстракционим односом у јетри, и са ниским (<0.3) екстракционим односом ако је такође умерено или мало везан за протеине плазме (f_s>0.1)	Повећан код лекова у великој мери везаних за протеине плазме (f_s<0.1) и код лекова растворљивих у води	Повећан ако је екстракциони однос у јетри умерен (0.3 – 0.7) или висок (>0.7)	- F треба удвостручити - Vd повећати за запремину асцитеса код лекова растворљивих у води - нема јасних препорука за степен смањења CL или повећања Vd код лекова у великој мери везаних за протеине плазме

Инсуфицијенција бубрега (стадијуми 3-5, тј. клиренс креатинина < 60 ml/min)	- Смањен бубрежни клиренс пропорционалн о смањењу клиренса креатинина - смањен ванбубрежни клиренс лека	Повећан код лекова растворљивих у води са малим до умереним Vd (<0.7 L/kg) и код лекова везаних за албумине у великој мери	Смањена биоискористљив ост	- Смањити бубрежни клиренс лека за исти проценат за који је смањен клиренс креатинина
Хипоалбуминемија	- Пораст укупног клиренса код лекова везаних за албумине у великој мери	- Пораст Vd лекова везаних за албумине у великој мери	- нема промене	- удвостручити CL и Vd
Сепса	- пораст CL хидрофилних лекова који се елиминишу преко бубрега, ако функција бубрега није смањена	- пораст Vd хидрофилних лекова	- нема јасних података из литературе	- пораст Vd и CL за око 50%, ако функција бубрега није смањена

f_s – фракција слободног лека у плазми; EF – ејекциона фракција (нормалне вредности 74 +/- 9% за жене и 63 +/- 7% за мушкарце); CL – укупни клиренс лека; BCS – Biopharmaceutics Classification System, који дели лекове у 4 класе (1 – висока растворљивост у води и висока пермеабилност; 2 – ниска растворљивост у води и висока пермеабилност; 3 – висока растворљивост у води и ниска пермеабилност; 4 – ниска растворљивост у води и ниска пермеабилност); Vd – волумен дистрибуције.

Сада ћемо на једном хипотетичком примеру лека X за оралну примену, BCS класе 2, који је липосолубилан, 80% биорасположив после оралне примене, са волуменом дистрибуције око 100L, високо везан за протеине плазме (>90%) и са високим односом екстракције у јетри (0,8), извршити прилагођавање дозе пацијенту мушког пола са декомпензованом тешком срчаном инсуфицијенцијом (EF = 38%), који има хипоалбуминемију (20 g/L) и хроничну бубрежну инсуфицијенцију (клиренс креатинина 45 ml/min). Дозу лека X треба прилагодити кроз следеће кораке:

1. Прво треба израчунати ефекте патолошких стања на CL, Vd и F (видети претходне једначине); из горње табеле можемо видети да се услед срчане инсуфицијенције CL лека смањује према следећој једначини:

$$\text{Проценат смањења } CL \;=\; 100\% - \frac{EF \text{ код пацијента}}{\text{Просечна } EF \text{ код здраве особе}}$$

за око 100% - 38%/63% = 100% - 60% = 40%. Мада би се могло очекивати даље смањење ванбубрежног клиренса због бубрежне инсуфицијенције, степен нам остаје непознат због недовољног броја клиничких студија које су се бавиле тиме. Са друге стране, хипоалбуминемија ће повећати CL (скоро удвостручити), тако да можемо претпоставити да ће ово повећање надокнадити смањење услед срчане и бубрежне инсуфицијенције. Одређено смањење F се може очекивати због бубрежне инсуфицијенције (али не знамо у којој мери), док би Vd требало удвостручити због хипоалбуминемије и бубрежне инсуфицијенције.

2. Друго, треба проценити ефекат промена CL, Vd и F на дозу одржавања (MD). На MD утичу само CL и F (видети претходне једначине); пошто се CL вероватно неће променити у целини, а F ће се смањити, требало би да повећамо MD, али колико? Пошто је степен смањења биорасположивости непознат, будимо конзервативни и претпоставимо смањење од само 10%: у имениоцу MD једначине сада ће бити 0,9 * F уместо F, што значи да MD треба повећати за 11% (10/9 = 1,11 = 1 + 0,11).

3. Треће, треба проценити утицај промена CL, Vd и F на ударну дозу (LD). На LD утичу само Vd и F (видети претходне једначине); пошто је Vd удвостручен, можемо рећи да је повећан за 100%, али постоји и смањење биорасположивости за 10%. Стога у LD једначини треба помножити бројилац са 2 и именилац са 0,9, што значи да LD треба повећати за 122% (2 * 10/9 = 2 * 1,11 = 2,22 = 1 + 1,22).

Као што се може видети из овог примера, индивидуализација дозе лека зависиће и од карактеристика лека, и од стања пацијента; иако се пуна прецизност није могла постићи, чак и груба прилагођавања дозе у складу са горе наведеним принципима ће помоћи у постизању циљних равнотежних концентрација лека у плазми, а самим тим и жељеног ефекта на ткива.

ТЕРАПИЈСКИ МОНИТОРИНГ ЛЕКОВА

Терапијски мониторинг лекова представља процес мерења концентрација лекова у крви болесника, и на основу измерених концентрација корекцију дозе тих лекова, ради постизања оптималног терапијског ефекта и смањења могућности појаве токсичности. Дакле, ради се о помоћном поступку којим можемо да постигнемо оптимално дозирање неког лека, а да не чекамо да се покаже да доза није била довољна јер није изазвала очекивани ефекат, или да је била превелика јер је изазвала токсичне ефекте.

Терапијски мониторинг се не спроводи код свих лекова, већ само код оних који испуњавају следеће услове:

1. постоји корелација (веза) између концентрације лека у крви и ефекта;
2. терапијски ефекат лека није лако мерљив;
3. лек има уску терапијску ширину (тј. разлика између минималне терапијске и минималне токсичне дозе је мала);
4. постоји велика варијабилност између појединих пацијената у погледу постигнутих концентрација лека у крви после примене исте дозе;
5. однос концентрација лека у крви током дана и минималне концентрације која има терапијски ефекат је неопходно знати како би се предвидело да ли ће терапија имати успеха у стањима када је угрожен живот, нпр. када се антибиотици користе за лечење сепсе; и
6. постоји доступна методологија за мерење концентрације лека у крви.

Тако на пример, терапијски мониторинг не спроводимо код антихипертензива, иако код њих постоји корелација између концентрације лека у крви и ефекта; разлог за то је једноставан: антихипертезиви имају лако мерљив ефекат (артеријски крвни притисак), па није потребно да меримо њихову концентрацију у крви. Терапијски мониторинг не спроводимо ни код витамина, јер због велике терапијске ширине није важно да ли је концентрација у крви виша или нижа, све док се налази у веома широком терапијском опсегу.

Лекови који испуњавају све горе наведене услове, и код којих данас **обавезно спроводимо** терапијски мониторинг, су: антиепилептици, антидепресиви, имуносупресиви (циклоспорин, такролимус), антибиотици са уском терапијском ширином (аминогликозиди, ванкомицин), резервни антибиотици који се користе у болницама за лечење тешких системских бактеријских инфекција (меропенем, имипенем, пиперацилин са тазобактамом, цефепим, цефтазидим и др.) теофилин, кардиотоници, нови орални антикоагуланси (ривароксабан, апиксабан, дабигатран) и неки антиаритмици.

Концентрације лекова се мере најчешће у серуму болесника, мада је могуће мерење и у плазми. Мада се обично мери укупна концентрација

лека у серуму, кад год је то могуће треба измерити и укупну концентрацију и концентрацију слободног лека, који није везан за протеине плазме. Слободни лек је заправо активни део лека у серуму, који може да дифундује у ткива и делује на рецепторе, па је концентрација слободног лека заправо у најбољој корелацији са терапијским ефектом. Од болесника се узима до 5 милилитара крви из кубиталне вене, која се остави у обичној епрувети да спонтано коагулише, а затим се центрифугирањем издвоји серум.

Када узимамо узорак крви од болесника за терапијски мониторинг? Основни услов је да болесник мора бити у равнотежном стању, јер је тада концентрација лека у крви релативно стабилна. То практично значи да можемо узети узорак крви за терапијски мониторинг тек када прође време које је пет пута дуже од времена полуелиминације лека који се мери. На пример, ако је време полу-елиминације валпроичне киселине најдуже 20 сати, морамо сачекати да прође 5 x 20 сати = 100 сати од када је пацијент почео да узима лек, пре него што ћемо узети узорак крви. У оквиру дозног интервала узорак крви се може узети било када, али је уобичајено да се узима непосредно **пред следећу дозу** лека.

Треба имати на уму да свака промена у дозирању лека ремети равнотежно стање, и да је потребно да прође **нових** пет времена полу-елиминације да би се успоставило **ново** равнотежно стање. Дакле, ако пацијент заборави да узме дозу лека, или ако лекар повиси или снизи дозу, равнотежно стање се ремети, и потребно ја да се успостави ново пре него што би пацијенту могли да узмемо узорак крви за мерење концентрације лека.

Концентрацију лека у серуму болесника можемо мерити помоћу три врсте метода. **Прву врсту чине имунолошке методе**, код којих је у основи мерења реакција лека са антителом специјално припремљеним да се везује за тај лек. Антитело је на неки начин обележено (нпр. флуоресцентном бојом, па су то имунофлуоресцентне методе, или радиоактивним елементом, па су то радиоимунолошке методе), тако да везивање лека за антитело ствара одређеи сигнал који се може детектовати; што има више лека у серуму, више ће се створити комплекса лек-антитело, па ће сигнал бити јачи. Имунолошке методе су релативно лаке за извођење, јер није потребна посебна припрема узорка серума болесника. Довољно је само помешати кап серума болесника са реагенсом, и резултат се већ може очитати. Лоша страна имунолошких метода је у томе што оне мере само лек, а не и његове метаболите; за мерење сваког од метаболита неког лека било би потребно спровести посебан поступак, уз употребу посебних реагенаса, што је ретко када на располагању лекарима.

Другу врсту чине хроматографске методе, које се заснивају на чињеници да супстанце различите молекулске масе и наелектрисања различито брзо дифундују кроз неку инертну подлогу. Кап претходно обрађеног узорка серума болесника се стави на један крај цевчице која садржи одређени инертни гел (те цевчице називамо колонама), а на другом крају се помоћу тзв. детектора региструје појава сваке супстанце из узорка серума. За све време мерења кроз колону протиче и нека инертна супстанца коју називамо "носач", јер олакшава кретање лекова које желимо да

измеримо кроз колону. Лекови мање молекулске тежине и мањег наелектрисања ће се кретати брже кроз колону, па ћемо их раније регистровати од лекова веће молекулске тежине и већег наелектрисања. Ако у претходном поступку утврдимо после колико времена се може детектовати стандард лека који меримо, приликом самог мерења можемо бити сигурни да супстанца која се појавила на крају колоне после истог периода времена као и стандард представља лек који желимо да измеримо. Ако лека има више у серуму (тј. ако му је концентрација виша), сигнал који се добија при детекцији ће бити јачи. У зависности од тога да ли је "носач" који пропуштамо кроз колону течност или гас, хроматографија се дели на течну и гасну. Захваљујући технолошким иновацијама, течна хроматографија данас има велику ефикасност у мерењу, па се назива "високоефикасна течна хроматографија" (енглески High Performance Liquid Chromatography или скраћено HPLC). Добре стране хроматографских метода су велика прецизност и могућност мерења истовремено и лека и његових метаболита. Лоше стране су компликована припрема узорка серума (која захтева специјално обучену особу) и релативно висока цена мерења.

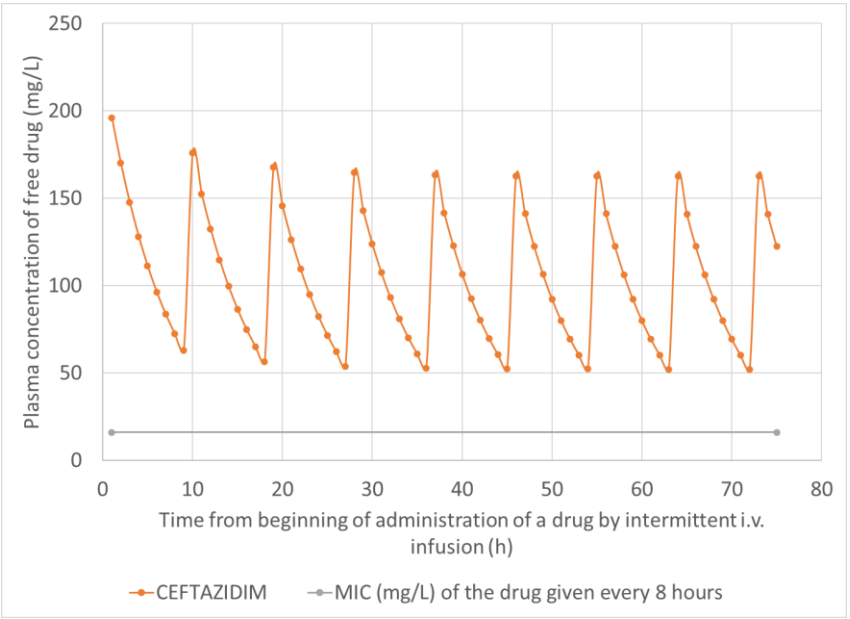
У последњој деценији начињен је велики напредак у хроматографским методама увођењем течне хроматографије са двоструком масеном детекцијом (**LC-MS/MS**). Ова врста хроматографије на захтева велику припрему узорка серума, и може истовремено измерити велики број лекова и метаболита у узорку, без коришћења посебних стандарда, већ само кроз упоређење спектара добијених масеном детекцијом са садржајем огромних база спектара добијених ранијим мерењима. У масеним детекторима молекул лека се разбија на више фрагмената, који затим скрећу различитом брзином у магнетном пољу, зависно од своје масе, стварајући карактеристичан спектар за сваки мерени лек. Очекује се да ће у будућности ова метода даље бити унапређивана и поједностављена за рутинску примену у клиничкој пракси, што заправо значи да ће терапијски мониторинг бити коришћен значајно чешће и за далеко већи број лекова.

Трећу врсту чине биолошке методе, код којих се користи ефекат лека на микроорганизме као сигнал за мерење. Оне се користе пре свега за мерење концентрације антибиотика. Користећи чињеницу да тачно дефинисана концентрација стандарда антибиотика доводи до прецизно мерљивог степена инхибиције раста микроорганизама, упоређењем степена инхибиције који изазива узорак серума болесника са степеном инхибиције који изазива стандард можемо са великом сигурношћу проценити концентрацију антибиотика у серуму болесника.

Предности билошких метода су једноставност извођења и ниска цена мерења, а недостаци су недовољна прецизност и немогућност примене када је потребно измерити концентрације два или више антибиотика које пацијент истовремено прима.

Коју год методу мерења да смо користили, добијени резултат у пракси примењујемо на исти начин. Посматрамо неколико елемената: ефекат лека на болеснику, да ли се концентрација налази у терапијском опсегу (уколико

је он познат), да ли је однос измерених концентрација лека у дозном интервалу и минимално ефикасне концентрације (према литератури) лека довољно велики да би гарантовао постизање терапијског одговора, и да ли је концентрација лека испод или изнад минималне токсичне концентрације. Ако лек има задовољавајући ефекат, концентрација лека је у терапијском опсегу или је однос измерених концентрација и минималне ефикасне концентрације повољан, не мењамо дозни режим; ако је концентрација лека изнад минималне токсичне концентрације, смањујемо дозу лека, и ако је концентрација лека испод терапијског опсега, повећавамо дозу лека. Од момента када променимо дозу лека, сачекамо да прође више од 5 времена полу-елиминације лека, па понављамо мерење концентрације лека ради додатног подешавања дозе. Фармакокинетске факторе које посматрамо и према којима се руководимо можемо видети на следећој слици:



Слика. Концентрација слободног цефтазидима у крвној плазми пацијента који прима 1 грам тог лека на 8 сати, у виду интермитентне инфузије. Пацијент се налази у равнотежном стању. Хоризонтална линија на графику представља минималну инхибиторну концентрацију цефтазидима, тј. минималну концентрацију која још увек има терапијски ефекат. Како су измерене концентрације цефтазидима значајно изнад минималне инихибиторне концентрације у целом дозном интервалу, може се очекивати да ће антибиотик испољити пун терапијски ефекат.

Не треба заборавити да лекови могу изазвати нежељена дејства када им је серумска концентрација у жељеном терапијском опсегу. То су обично нежељена дејства типа B и C, која нису у вези са основним механизмом дејства лека. Нежељена дејства треба јасно разликовати од токсичних дејстава, која настају када се лекови примењују у дозама већим од

препоручених, или када концентрације лека у серуму (или плазми) порасту изнад минималне токсичне концентрације, на пример због ослабљене елиминације лека код пацијената са инсуфицијенцијом бубрега.

ГЕНЕТСКЕ ВАРИЈАЦИЈЕ И ЛЕКОВИ

Током еволуције долази до спонтаних мутација многих гена, па тако и оних који кодирају ензиме или функционалне протеине значајне за дејство или метаболизам лекова. Пошто се мутирани гени наслеђују, временом се у различитим етничким групама појављују људи са мутацијама одређених гена које носе у свом геному. Резултат мутације гена може бити кодирање протеина који има смањену или повећану функцију у односу на протеин који кодира не-мутирани ген у осталом делу популације. То практично значи да ће људи са мутацијама гена које доводе до смањене функције неког протеина преко кога се одвија ефекат лека (нпр. рецептора) имати слабији клинички одговор на тај лек. Обрнуто, мутације које доводе до повећања функције неког протеина ће довести до повећане осетљивости на тај лек особе која носи мутацију. Ако се ради о генима који кодирају ензиме који метаболишу лекове (нпр. цитохроме), смањена или повећана активност таквих ензима као последица мутације гена ће имати за последицу успорен или убрзан метаболизам и елиминацију лека. Свакако би било корисно знати да ли наш пацијент има неку мутацију гена релевантних за дејство лека који желимо да му пропишемо, јер би тада могли да одмах на почетку терапије прилагодимо дозу лека (повећамо је или смањимо), или можда изаберемо неки други лек. За сада су тестови који дају такве информације доступни само за неке лекове, али се захваљујући брзом развоју технологије ближи дан када ћемо располагати таквим информацијама за већину лекова који се налазе у широкој употреби.

Постоји и математичко правило које описује учесталост неке мутације у популацији, познато под називом **Харди-Вајнбергов закон**. Ако имамо само два могућа алела у популацији ("нормалан" алел и мутирани алел), и ако вероватноћу појаве "нормалног" алела означимо са "p", а мутираног са "q" (при чему је $p + q = 1$), онда важи следећа формула: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$. Из ове формуле можемо израчунати вероватноћу хомозигота за "нормалан" алел (p^2), вероватноћу хетерозигота ($2pq$) и вероватноћу хомозигота за мутирани алел (q^2). Учесталост оваквих хомозигота и хетерозигота у одређеној популацији добијамо када израчунате вероватноће помножимо са укупним бројем припадника те популације.

ГЕНЕТСКИ ПОЛИМОРФИЗАМ У МЕТАБОЛИЗМУ ЛЕКОВА

Метаболизам лекова зависи од количине активног ензима у ткивима човека, пре свега у јетри. Због сталних измена генетског материјала, у људској популацији обично постоје разлике у количини и активности ензима који метаболишу лекове. Тако се могу наћи особе које брзо метаболишу неки лек, али и особе које га метаболишу споро (јер је ензим одговоран за метаболизам, због измене гена који га кодира, мање активан). Заправо су индивидуалне разлике у метаболизму лекова веома честе, али само мали проценат тих разлика има клинички значај, тј. може утицати на концентрацију лека у крви у тој мери да је потребно кориговати дозу лека, тј. смањити је или повећати. Следе примери клинички значајних, а генетски условљених разлика у метаболизму лекова које захтевају корекцију дозе одговарајућег лека.

Сукцинилхолин - један број особа има генетски условљен дефект у структури псеудохолинестеразе, тако да они упола спорије метаболишу сукцинилхолин. Код таквих особа опоравак од неуромишићне парализе изазване сукцинилхолином је знатно успорен.

Око 50% популације има генетски условљену спору **ацетилацију** лекова. Код таквих особа је потребно смањити дозу изониазида и осигурати довољну примену витамина $Б_6$. Уколико се доза не смањи, изониазид ће изазвати периферну неуропатију. Поред изониазида, ацетилацијом се метаболишу вазодилататор хидралазин и антиаримик прокаинамид; код особа које су спори ацетилатори њихов ефекат после уобичајених доза може бити значајно већи него код „нормалних“ особа, а и повећан је ризик од настанка лековима изазваног лупуса. Уколико тестирањем утврдимо да нека особа има успорену ацетилацију, дозе хидралазина и прокаинамида треба смањити, чиме ће се избећи пренаглашен терапијски ефекат и појава нежељеног дејства (лупуса).

Ген за изоформу цитохрома **ЦИП2Д6** се налази на 22. хромозому код човека. Код 3-10% људи који су наследили (аутозомно рецесивно) неки дефектан алел за изоформу цитохрома ЦИП2Д6 (код Европљана постоји више мутантних алела који доводе до смањене активности овог ензима: ЦИП2Д6*3, ЦИП2Д6*4 и ЦИП2Д6*5), ослабљен је метаболизам многих лекова (бета блокатори [метопролол, пропранолол, тимолол], антидепресиви [кломипрамин, флуоксетин, флувоксамин, имипрамин, амитриптилин, десипрамин, миансерин, нортриптилин, пароксетин], антипсихотици [клозапин, рисперидон, халоперидол, тиоридазин, арипипразол], антиаритмици [енкаинид, флекаинид, мексилетин, пропафенон], селегилин, кодеин, трамадол, декстрометорфан, дебрисокин и др.). Код таквих особа се могу очекивати веома високе концентрације ових лекова у крви, због успорене елиминације. Како би се избегла појава токсичних реакција, особама са мутацијама гена који кодира ЦИП2Д6 (и због тога смањеном функцијом ЦИП2Д6) треба смањити дозе ових лекова. С друге стране, код неких Европљана, и чак трећине Етиопљана и Саудиарабијаца ген за ЦИП2Д6 је присутан у чак 13 копија, тако да они 2-3 пута брже метаболишу одређене лекове од других људи (нпр. њима треба дати 2-3 пута веће дозе нортриптилина да би се постигао терапијски ефекат). Особе са повећаном активношћу цитохрома 2D6 такође морају

опрезно да узимају опиоиде трамадол и кодеин; код њих се активни метаболити ових лекова стварају много брже и у већој количини, па могу настати нежељена дејства, најпре депресија дисања.

Изоформа цитохрома **ЦИП2Ц9** такође може бити код неких особа смањене активности, због генетски условљених измена у саставу аминокиселина. Код тих особа јако је успорен метаболизам лекова који се иначе одвија преко ове изоформе (ибупрофен, флурбипрофен, фенитоин, толбутамид, мелоксикам, пироксикам, ердафитиниб, варфарин). Клинички је посебно значајан успорен метаболизам варфарина, тако да особе са мутацијом гена за ЦИП2Ц9, која доводи до синтезе мање активног ензима, захтевају значајно смањење дозе овог лека; у супротном долази до појаве крварења. Мутација још једног гена је од значаја за дејство варфарина: ради се о гену за ензим „витамин К епоксид редуктаза комплекс подјединица 1“ (**VKORC1**) који врши редукцију витамина К и претвара га у активни облик. Код мутације која ремети код овог гена, и тиме смањује функцију VKORC1, доза варфарина се такође мора смањити, иначе ће доћи до крварења.

Мутације гена за **цитохром 2С19** такође могу довести до смањене активности тог цитохрома, а тиме и успореног метаболизма неких лекова, па је потребно смањити њихове дозе како се не би накупљали у организму. Лекови чије дозе је потребно смањити ако постоји мутација гена за цитохром 2С19 су антиепилептици бриварацетам и клобазам, антидепресив циталопрам, и блокатор протонске пумпе пантопразол. С друге стране, за нормалну активност клопидогрела је неопходно да се он на цитохрому 2С19 претвори у активни метаболит; када особа има мутацију гена за овај цитохром, који затим кодира дефектни цитохром 2С19, клопидогрел неће бити претворен у активни метаболит у довољној мери, тако да се губи његов ефекат.

Посебан клинички значај имају неке мутације гена на 6. хромозому за један цитоплазматски ензим који се налази у скоро свим ћелијама хуманог организма, **тиопурин С-метилтрансферазу**. Овај ензим врши метилацију меркаптопурина, лека који настаје од про-лека азатиоприна, широко коришћеног имуносупресива. Захваљујући метилацији, меркаптопурин нормално губи на токсичности и елеиминише се из организма. Међутим, један од 300 Европљана је хомозигот за мутиране алеле овог гена који кодирају инактиван ензим (најчешћи мутирани алел је означен као ТПМТ*3А), а око 11% су хетерозиготи, код којих је активност ензима ослабљена. Код ових пацијената (хомозиготи су најугроженији) примена азатиоприна у уобичајеним дозама доводи до накупљања меркаптопурина и тешког оштећења костне сржи; зато је неопходно код њих применити далеко мању дозу од уобичајене. Данас постоји комерцијално доступан тест којим се може проверити да ли је пацијент носилац мутираних алела, тј. да ли је потребно кориговати дозу азатиоприна, или не.

Цитостатици 5-флуороурацил и његов прекурсор капецитабин се метаболишу на ензиму **дихидропиримидин дехидрогенази**; када је ген који кодира овај ензим мутиран (на једном или оба алела), активност

ензима је смањена, па се 5-флуороурацил и капецитабин нагомилавају у организму и оштећују костну срж. Код особа које имају мутацију гена за дихидропиримидин дехидрогеназу контраиндикована је примена 5-флуороурацила и капецитабина.

Цитостатик **иринотекан** (користи се за лечење тумора дебелог црева, ситноћелијског тумора плућа и неких других солидних тумора) се у организму претвара у активни метаболит SN-38, који инхибира топоизомеразу 1. Уколико је ензим **уридин-дифосфат глукуронозил трансфераза 1А1 (UGT1A1)** који врши коњугацију SN-38 (и тиме омогућава његову елиминацију) смањене активности услед мутације гена који га кодира (мутација UGT1A1*28), активни метаболит се накупља и изазива оштећење костне сржи (тешка неутропенија). Код пацијената који имају такву мутацију, потребно је значајно смањити дозу иринотекана.

Понекада је мутација гена који кодирају мембранске транспортере од значаја за примену лекова. Код особа са мутацијом **гена SLCO1B1**, која смањује активност транспортног полипептида органских анјона 1В1 на мембрани хепатоцита (ОАТР1В1), мање симвастатина може ући у хепатоците него иначе. Због таквог поремећаја симвастатин се нагомилава у крви и попречно-пругастим мишићима, често изазивајући миопатију, па чак и рабдомиолизу. Мада и други статини користе исти транспортер, особе са оваквом мутацијом гена SLCO1B1 имају највећи ризик од миопатије ако користе симвастатин; ризик је најмањи ако се у терапији примене росувастатин или правастатин.

ГЕНЕТСКИ ПОЛИМОРФИЗАМ У ЕФЕКТУ ЛЕКОВА

Мутације које доводе до стварања инактивних или хиперактивних функционалних протеина преко којих се одвија дејство лека су такође честе, али је до данас само за неке доказан клинички значај. Тако се зна да мутације које доводе до измене аминокиселина на позицијама 16, 27 и 164 **бета 2 рецептора**, доводе и до повећане акутне реактибилности овог рецептора на бета агонисте, али и склоности ка његовој брзој десензитизацији. Особе које имају неку од таквих мутација ће дакле добро акутно реаговати на бета агонисте у астматском нападу, али ће та реакција бити кратког века.

Други, овог пута позитиван, пример где мутације доводе до измене ефекторских протеина је **рецептор за епидермални фактор раста (EGFR)**. Примећено је да један мали број болесника са не-микроћелијским карциномом плућа одлично реагује на инхибитор тирозин-киназе гефитиниб. Разлог за то је највероватније измена интраћелијског дела овог рецептора, тако да се за њу **гефитиниб** лакше везује, и успешније је блокира.

Код око 20% пацијенткиња са карциномом дојке **рецептор за епидермални фактор раста 2 (HER2)** је изражен (тј. присутан на мембрани туморских ћелија) у већој мери него иначе. Код таквих особа монотерапија **трастузумабом**, блокатором HER2 рецептора, није довољно ефикасна у лечењу тумора, па се трастузимаб мора комбиновати са хемиотерапијом или се уместо њега користе други блокатори, који могу да савладају повећан број HER2 рецептора (нпр. пертузумаб или трастузумаб-емтансин).

За примену лека **цетуксимаб** неопходно је најпре доказати фармакогенетским тестирањем да је на туморским ћелијама присутан у довољној мери рецептор за епидермални фактор раста **(EGFR)** , тј. да у туморским ћелијама нема мутација гена за овај рецептор које спречавају његову синтезу или га чине неактивним. Цетуксимаб се иначе везује за EGFR, блокира тај рецептор, и тиме спречава раст тумора дебелог црева и планоцелуларног карцинома главе и врата.

Дасатиниб је инхибитор киназа (ензима који фосфорилишу протеине) што учествују у контроли раста туморских ћелија, од којих су најзначајније **BCR-ABL киназа**, затим фамилија SRC киназа, c-KIT киназа, ефрин (EPH) рецептор киназе и киназа рецептора за фактор раста тромбоцита (PDGFβ). Пре него што се отпочне лечење хроничне мијелоидне леукемије или акутне лимфобластне леукемије дасатинибом, неопходно је доказати да малигне ћелије садрже абнормални ген BCR-ABL1, који настаје у оквиру абнормалног Филаделфија хромозома (транслокацијом 9;22) и кодира синтезу BCR-ABL киназе.

Фармакогенетско тестирање се препоручује и код особа које треба да отпочну терапију карбамазепином, а пореклом су из Азије. Уколико особа из Азије има мутирани алел **HLA-B*1502**, она је под повећаним ризиком да у току терапије карбамазепином доживи Стивен-Џонсонов синдром, па је најбоље да тај лек уопште не узима.

Од бројних истраживања у области фармакогенетике која су у току, очекују се нова открића клинички значајних мутација гена који кодирају ефекторне протеине.

ВРСТЕ ФАРМАКОКОНОМСКИХ СТУДИЈА

Фармакоекономија је наука која проучава како људи и друштво одлучују да употребе ограничене ресурсе (који су могли да се употребе и за нешто друго) за набавку лекова и медицинских средстава и како их расподељују људима и друштвеним групама да би се добило на квантитету и квалитету живота. Дакле, средства опредељена за здравствену заштиту су у сваком друштву ограничена; фармакоекономија нам помаже да изаберемо лекове и медицинска средства која постижу највећи могући ефекат по најнижој цени. Фокус фармакоекономије је утврђивање односа ефеката и трошкова лечења за сваки лек који би могао да се користи у једом друштву,

а затим финансирање оних лекова код којих је тај однос исплатив. Да би се егзактно утврдио однос трошкова и ефеката, у фармакоекономији користимо неколико врста студија.

Анализа минимизирања трошкова (Cost Minimisation Analysis) је најједноставнија врста фармакоекономских студија. Примењује се када је исход две алтернативне терапије ИСТЕ болести потпуно ИСТИ, па се само упоређује њихова цена. На пример, из бројних клиничких студија ми знамо да ибупрофен и диклофенак имају потпуно ИСТИ ефекат на лечење тензионе главобоље (ИСТО обољење). Да бисмо сазнали шта је исплативије, треба само да упоредимо просечне трошкове који настају приликом употребе ибупрофена и диклофенака за лечење главобоље по једном пацијенту; исплативији ће бити онај лек чији су трошкови мањи.

Анализа односа трошкова и клиничког ефекта (Cost/Effectiveness Analysis) се примењује у ситуацијама када се исход два алтернативна третмана мери ИСТИМ "природним" ЈЕДИНИЦАМА (нпр. бројем спречених можданих удара), а трошкови се мере новцем. На пример, рецимо да антиагрегациони лек А када се примењује током 5 година спречава настанак исхемијског можданог удара код 70% болесника који га узимају, а да антиагрегациони лек Б после примене у истом временском периоду спречава настанак исхемијског можданог удара код 80% болесника. Нека цена петогодишње терапије по пацијенту за лек А износи 10,000 динара, а за лек Б 100,000 динара. Колика је цена по спреченом можданом удару за оба лека? Ако 100 пацијената узима лек А, терапија за све њих кошта 100 x 10,000 = 1,000,000 динара; пошто је спречен мождани удар код 70 пацијената од 100, по спреченом можданом удару примена лека А кошта: 1,000,000 динара / 70 спречених можданих удара = 14,285.71 динара. Ако 100 пацијената узима лек Б, терапија за све њих кошта 100 x 100,000 = 10,000,000 динара; пошто је спречен мождани удар код 80 пацијената од 100, по спреченом можданом удару примена лека Б кошта: 10,000,000 динара / 80 спречених можданих удара = 125,000 динара. Дакле, лек А је исплативији, јер су трошкови по спреченом можданом удару вишеструко мањи него код примене лека Б. Међутим, ипак је лек Б ефикаснији од лека А: на сваких 100 пацијената биће спречено 10 можданих удара више са леком Б него са леком А. Да ли је оправдано платити више због ове разлике у ефикасности?

Одговор на претходно питање нам може дати тзв. **инкрементални однос трошкова и ефикасности**, тј. рачун који нам каже колико новца морамо да платимо да бисмо спречили један мождани удар више са леком Б. Инкрементални однос трошкова и ефикасности се израчунава као количник разлика у трошковима и разлике у ефектима два лека ([Т1 – Т2] / [Е1 – Е2]). У нашем примеру то би било: (10,000,000 – 1,000,000) / (80 – 70) = 9,000,000 / 10 = 900,000 динара. Дакле, да бисмо избегли један шлог више са леком Б, треба платити око 900,000 динара. Да ли је то много или мало? Да ли је оправдано да се плати више у овој ситуацији? Одговор на ово питање нам даје исход који се спречава; ако знамо да лечење особе са можданим ударом кошта далеко више од 900,000 динара (узевши у обзир све трошкове: лечење у болници, лечење код куће, нега, рехабилитација,

губитак радне способности, итд.), онда је оправдано платити више и финансирати лек Б.

Анализа трошкова/корисности (Cost/Utility Analysis) упоређује квалитет живота који дају два различита третмана (често различитих болести), са њиховим трошковима израженим у новцу. Помоћу мање или више добро дизајнираних упитника могуће је од пацијента добити његову процену квалитета сопственог живота, и ту процену квантификовати на скали од 0 до 1 (где је 0 губитак живота, а 1 максималн, тј. пун квалитет живота). Ако сада квалитет живота ставимо у контекст трајања живота, добијамо корисну јединицу за квантитативно упоређење исплативости лекова из различитих група. На пример, ако квалитет живота који је пацијент проценио са 0.6 (или 60%) помножимо са 4 године (колико је тај пацијент живео после лечења), добићемо 0.6 x 4 = 2.4 године потпуно квалитетног живота. То значи да је ефекат третмана који је испитиван 100% квалитетан живот у трајању од 2.4 године, или користећи терминологију фармакоекономије, 2.4 године прилагођене за квалитет (2.4 QALY). QALY = Quality Adjusted Life Years = Године живота прилагођене за квалитет.

Исплативост, тј. фармакоекономска оправданост лекова се сада може упоређивати преко трошкова третмана по години живота прилагођеној за квалитет. На пример, ако лек А доводи до 3 QALY, уз трошкове од 6,000 динара, а лек Б доводи до 2 QALY, уз трошкове од 4,000 динара, може се закључити да су оба лека исто исплатива, јер третман у оба случаја кошта 2,000 динара по 1 QALY (6,000 динара : 3 QALY = 4,000 динара : 2 QALY).

Анализа трошкови/добит (Cost Benefit Analysis) упоређује ефекте два различита третмана изражене у финансијској добити са трошковима тих третмана, такође израженим у новцу. Дакле, и у имениоцу, и у бројиоцу се налаз новац. На пример, ако се леком А по излеченом пацијенту добије 5,000,000 динара (јер ће пацијент моћи да независно живи и ради следећих 5 година, а леком Б 10,000,000 динара (јер ће пацијент моћи да независно живи и ради следећих 10 година), то се може упоредити са трошковима: рецимо да су трошкови примене лека А по излеченом пацијенту 1,000,000 динара, а лека Б 4,000,000 динара. Дакле, однос трошкови/добит за лек А износи 5,000,000 / 1,000,000 = 5 динара добити за сваки уложени динар, а за лек Б 10,000,000 / 4,000,000 = 2.5 динара добити за сваки уложени динар. Јасно је да је лек А исплативији. Проблем код ове врсте анализе лежи у чињеници да је веома тешко прецизно проценити добит која се остварује излечењем, јер долазимо до кључног питања: колико новца вреди људски живот? Пошто на то питање нико са сигурношћу до данас није одговорио, анализе трошкови/добит се најређе раде.

Све наведене врсте фармакоекономских студија се могу спроводити на стварним пацијентима, кроз праћење исхода лечења и остварених трошкова, под условом да су лекови који се испитују већ добили дозволу за промет. Тада заправо спроводимо опсервационе студије типа серије случајева, студије пресека, кохортне студије или студије случај-контрола; податке прикупљамо из медицинске документације пацијената, ретроспективно или проспективно. Међутим, ако лек који нас занима још није добио дозволу за промет, овакав

приступ истраживању није могућ, јер ни трошкови ни исходи лечења још нису настали. У таквом случају фармакоекономске студије спроводимо помоћу израде **математичких модела** којима заправо предвиђамо шта ће се догодити у будућности, када лек добије дозволу за промет, користећи претходна сазнања која имамо о ефектима и могућим трошковима. Математички модели, које називамо фармакоекономским моделима, заправо описују ток болести, зарачунавајући стечено време пацијента у пуном здрављу и трошкове који настају током терапије.

ВРСТЕ ТРОШКОВА У ФАРМАКОЕКОНОМИЈИ

Пре него што наведемо врсте трошкова које разматрамо у фармакоекономији, треба да дефинишемо појам трошка. **Трошак** обихвата укупну вредност свих ресурса који се употребе у производњи неке робе или услуге. Трошак није исто што и цена неке робе или услуге. **Цену** чини збир трошка и профита. Као пример можемо узети услугу интравенске примене антибиотика цефтриаксона. Трошкове ове услуге чине: вредност лиобочице цефтриаксона од 1g, вредност рада медицинске сестре која примењује интравенску инјекцију, вредност употребљене бризгалице и две игле и вредност комадића вате и алкохола којим се тај комадић натапа ради брисања коже. Рецимо да **трошкови** интравенске примене 1g цефтриаксона укупно износе 400 динара. Ако сада болница где се примењује ова интравенска инјекција ***на ове трошкове дода свој профит***, тј. зараду од 100 динара, она ће одредити **цену** интравенске инјекције 1g цефтриаксона од 500 динара.

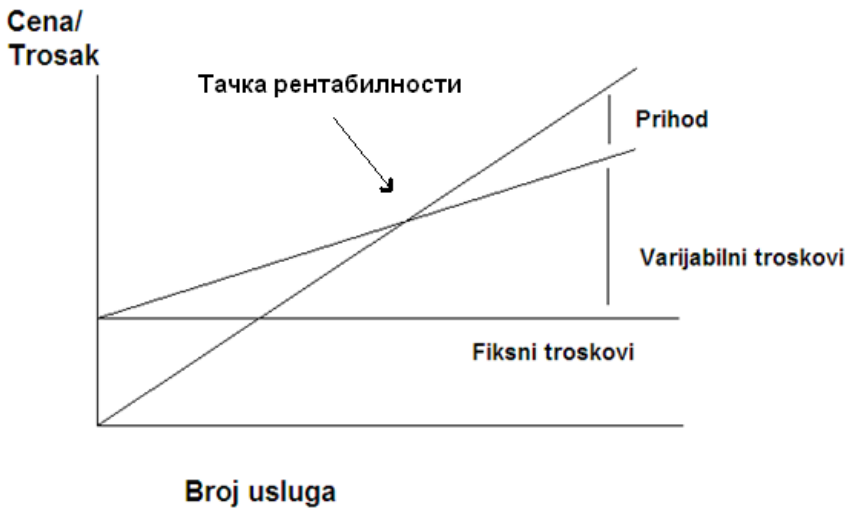
Трошкове можемо сврстати у групе по више основа. Прво, према томе ко плаћа трошкове, можемо их сврстати у директне, индиректне и "неухватљиве". **Директни трошкови** су они које плаћа фонд здравственог осигурања, и деле се на ***медицинске*** и ***немедицинске***. Директни медицински трошкови обухватају трошкове лекова, медицинских интервенција, медицинских услуга и хоспитализација. Директни немедицински трошкови се односе на трошкове превоза пацијената до и од здравствене установе, трошкове надокнада зарада које исплаћује Фонд здравственог осигурања за изостанак са посла („боловање“) преко 30 дана, трошкове погреба пацијента, трошкови „туђе помоћи“ које Фонд исплаћује особама везаним за постељу у дужем временском периоду и слично. Постоји више начина како фондови здравственог осигурања обрачунавају и плаћају трошкове. Један начин је онај који се тренутно користи у Србији, где фонд здравственог осигурања има своју тарифну књигу за медицинске услуге, лекове и медицинска средства. Дакле, фонд је одредио колико вреди, рецимо, преглед лекара, примена интрамускуларне инјекције, апендектомија, лек симвастатин, вештачки кук, итд. Када здравствена организација уради, на пример данас, пет апендектомија и примени 10 интрамускуларних инјекција, она пошаље рачун фонду здравственог осигурања за учињене услуге и потрошен материјал, на основу кога фонд

изврши плаћање, тј. пренесе одговарајућу суму новца на рачун те здравствене установе. Други начин, који се све више користи и код нас, је такозвани ди-ер-ци систем (од скраћенице енглеских речи Diagnosis Related Groups, DRG), где фонд признаје укупни трошак за одређену дијагнозу која се "збрине" у здравственој установи. На пример, фонд признаје да лечење једног пацијента са апендицитисом које обухвата дијагностику, преоперативну припрему, апендектомију и постоперативно лечење вреди 20,000 динара, и толико ће платити здравственој установи за сваког таквог пацијента, не улазећи у то да ли је пацијент притом потрошио мање или више лекова, да ли је лежао дуже или краће у болници, итд. **Индиректни трошкови** су они које плаћају сам пацијент или друштво (на пример, губитак радних дана, губитак продуктивности, губитак зараде коју је болесник раније остваривао, надокнада зараде која се исплаћује болеснику за време одсуства са посла због болести у првих 30 дана, трошкови превоза који болесник сам плаћа, трошкови прилагођавања инфраструктуре у кући болесника потребама пацијента, трошкови неге који пацијент сам плаћа медицинским техничарима, физиотерапеутима, итд.). Понекада су индиректни трошкови знатно већи од директних трошкова, и требало би их увек узимати у обзир при изради фармакоекономских анализа. **Неухватљиве трошкове** (енгл. intangible costs) чине бол, страх, забринутост пацијента, други облици патње коју пацијент пролази, итд. Ова врста трошкова је изузетно важна, јер ремети нормалан живот пацијента и његову радну способност. Међутим, до данас није утврђен поуздан начин за утврђивање тачне вредности ових трошкова изражене у новцу. Колико кошта 6 сати бола због бубрежне колике? А колико месец дана забринутости, ноћних мора због сумње на малигну болест? Пошто још није дат одговор на ова питања, неухватљиви трошкови се најчешће заобилазе у фармакоекономским студијама.

Друга подела трошкова се спроводи на основу њихове променљивости. **Фиксни трошкови** су трошкови који се не мењају са променом количине услуга или производа у краћем временском периоду (типично током 1 године). У ову групу трошкова спадају трошкови одржавања опреме, трошкови закупнине простора, трошкови грејања здравствене установе, трошкови за физичко обезбеђење здравствене установе, трошкови електричне енергије, плате здравствених радника, и слично. **Варијабилни трошкови** су трошкови који се мењају са променама у обиму услуга. На пример, трошкови због употребе лекова (што има више пацијената, више ће се трошити лекова), медицинских средстава, хране (што има више пацијената, потрошиће се више хране), воде (што има више пацијената, потрошиће се више воде), итд.

Посебну врсту трошкова представљају **трошкови могућности** (енглески: opportunity costs), који настају због изгубљене користи ако се изабере једна терапија уместо друге. На пример, рецимо да у лечењу хипертензије треба да бирамо између примене бета-блокатора и алфа-блокатора. Обе врсте лекова су приближно сличне ефикасности у лечењу хипертензије, али алфа-блокатори поред антихипертензивног ефекта могу да

олакшају мокрење код хипертрофије простате. Ако изаберемо бета-блокатор код нашег пацијента, изгубићемо могућност да делујемо на хипертрофију простате, тј. мораћемо да за то применимо неки додатни лек, што ствара нове трошкове. Дакле, на трошкове примене бета-блокатора треба додати трошкове лечења хипертрофије простате, због изгубљене могућности коју смо имали са алфа-блокаторима.



Најзад, у фармакоекономији постоји и појам **маргиналних трошкова**. Анализа тачке рентабилности је техника која се користи у микроекономији и која проучава како врло мале промене појединих варијабли (трошкова) утичу на друге варијабле или систем у целини. Маргинални трошкови представљају промену укупних трошкова ако се произведе једна више или једна мање услуга. Тачка рентабилности је број здравствених услуга при којем приход покрива све фиксне и варијабилне трошкове. Ако се повећа број услуга макар за једну, појављује се профит (јер су маргинални трошкови мањи од пораста прихода), који са даљим повећањем броја услуга расте. И обрнуто, смањење броја услуга води у нерентабилност, тј. приходи постају мањи од расхода, односно од збира варијабилних и фиксних трошкова (видети слику). Циљ при управљању здравственим установама јесте постићи број услуга изнад тачке рентабилности.

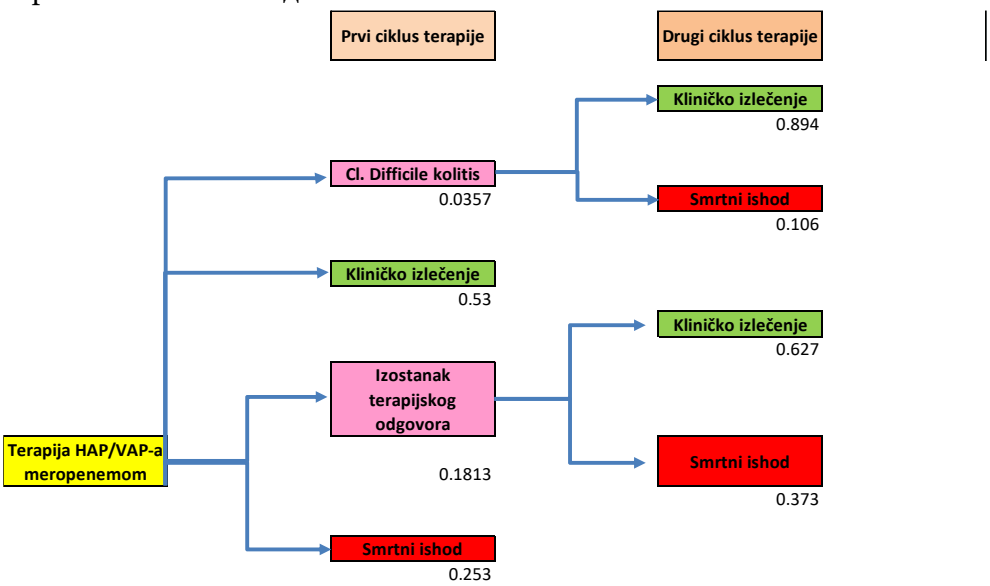
МОДЕЛИРАЊЕ У ФАРМАКОЕКОНОМИЈИ

Као што је већ поменуто, фармакоекономски модели се праве онда када лек још није доспео на неко тржиште, па је неопходно предвидети

његове ефекте и трошкове у редовној клиничкој примени. Постоји више врста фармакоекономских модела, али се у пракси највише користе четири: дрво одлуке (енгл. „decision tree“), Марковљев модел, модел раздвојеног преживљавања (енгл. „partitioned survival“) и модел симулације дискретних догађаја (енгл. „discrete event simulation“). Сваки од ових модела се користи за одређени тип обољења, јер га најбоље може описати.

Модел типа „дрво одлуке“ се примењује за лекове који се користе у лечењу акутних обољења, чије је трајање ограничено, тј. крајњи исход се јавља најдаље у току неколико месеци. На пример, модел типа „дрво одлуке“ је одговарајући избор за опис лечења акутних инфективних обољења, каква су пнеумоније, перитонитиси, сепсе, итд. Код овог модела после примене новог лека наводе се сви могући исходи (нпр. излечење, смрт, рецидив инфекције, нежељено дејство лека), а затим одређује вероватноћа сваког исхода. Потом се сваком исходу приписују добијено време живота прилагођено за његов квалитет и трошкови. Множењем вероватноћа исхода са добијеним трајањем живота прилагођеним за квалитет и трошковима, а затим сабирањем, долази се до укупно добијеног живота прилагођеног за квалитет и укупних трошкова по пацијенту ако се користи нови лек који нас занима. Исто се може израчунати и за стари лек, који је већ одраније у употреби, па се онда могу упоредити добици у животу прилагођеном за квалитет и трошкови за нови и за стари лек, тј, може се проценити да ли нови лек има повољнији однос трошкова и ефеката од старог или не.

Слика . Шематски приказ модела типа „дрво одлуке“ за лечење болничке пнеумоније меропенемом. Бројеви испод исхода лечења представљају вероватноће тих исхода.



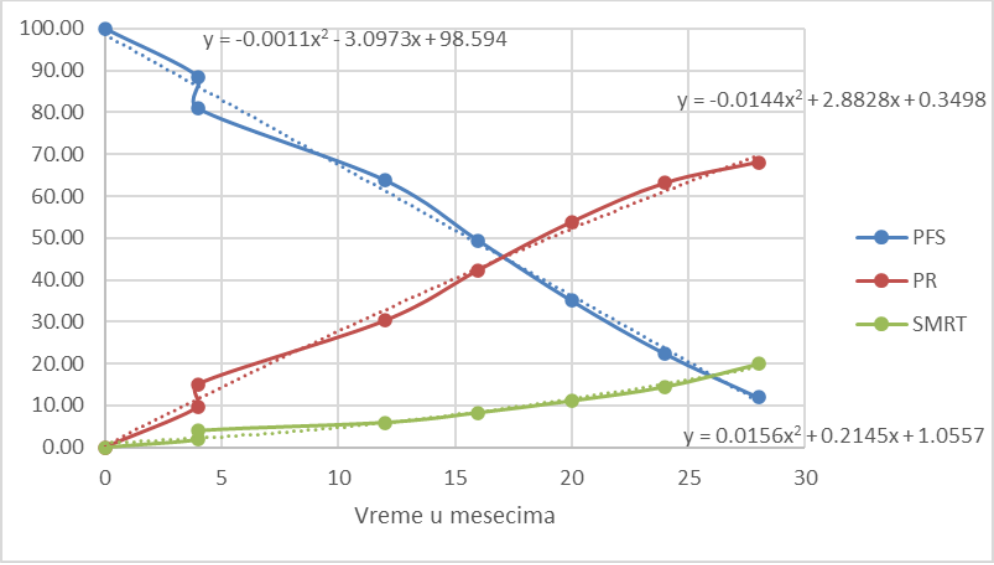
Марковљев модел се примењује код лекова који се користе за лечење хроничних обољења што трају годинама или деценијама, где се пацијент може наћи у различитим стањима, прелазећи из једног у друго варијабилном динамиком. Трајање тих стања се унапред одређује, и назива се циклусом. Пошто се дефинише укупно трајање обољења које се моделира, што се назива временским хоризонтом, оно се подели са трајањем једног циклуса, чиме се добија укупан број посматраних циклуса. Затим најпре израчунавамо вероватноће да пацијент прелази из једног у друго стање (или да остане у истом стању) за сваки од посматраних циклуса, све док се не наврши временски хоризонт. Ове вероватноће се називају транзиционим вероватноћама. Почевши од првог циклуса и користећи транзиционе вероватноће израчунавамо вероватноће да ће пацијент бити у сваком од стања, у свим циклусима. Ако сада сваком од стања у коме се пацијент може наћи придружимо квалитет живота и одговарајуће трошкове, користећи претходно израчунате вероватноће можемо доћи до укупно добијеног живота прилагођеног за квалитет и укупних трошкова по пацијенту, како када се користи нови лек, тако и када се користи лек који је одраније на тржишту и већ је финансиран од стране Фонда здравственог осигурања. Кроз упоређење односа трошкова и ефеката са новим и старим леком долазимо до закључка која од те две терапијске алтернативе је исплативија.

Слика . Шема Марковљевог модела за карцином плућа. Стрелице на слици представљају могућности преласка из једног у друго стање, или останка у истом стању.

Модел раздвојеног преживљавања се користи најпре код лекова за малигне туморе, а затим и код лекова који се користе за хронична обољења са високом смртношћу, где се у праћењу ефеката користе Каплан-Мејерове криве преживљавања. И овде се дефинишу стања у којима се

пацијент може наћи, временски хоризонт и дужина циклуса на сличан начин као код Марковљевог модела. Међутим, уместо да се прво утврђују транзиционе вероватноће, а онда израчунавају вероватноће сваког стања у сваком циклусу, овде се вероватноће стања по циклусима израчунавају упоређењем површине испод кривих које означавају преживљавање без прогресије, саму прогресију и смртни исход. У сваком циклусу модела се може израчунати збир површина испод свих кривих; вероватноћа да ће у одређеном циклусу модела пацијент бити у неком од могућих стања се добија дељењем површине испод криве у том стању са збиром површина испод свих кривих. Надаље је поступак као код Марковљевог модела – сваком стању се придруже одговарајући квалитет живота и трошкови, а онда према вероватноћама прерачунавају укупан добијен живот прилагођен за квалитет и укупни трошкови по пацијенту за цео временски хоризонт, за нови и стари лек посебно.

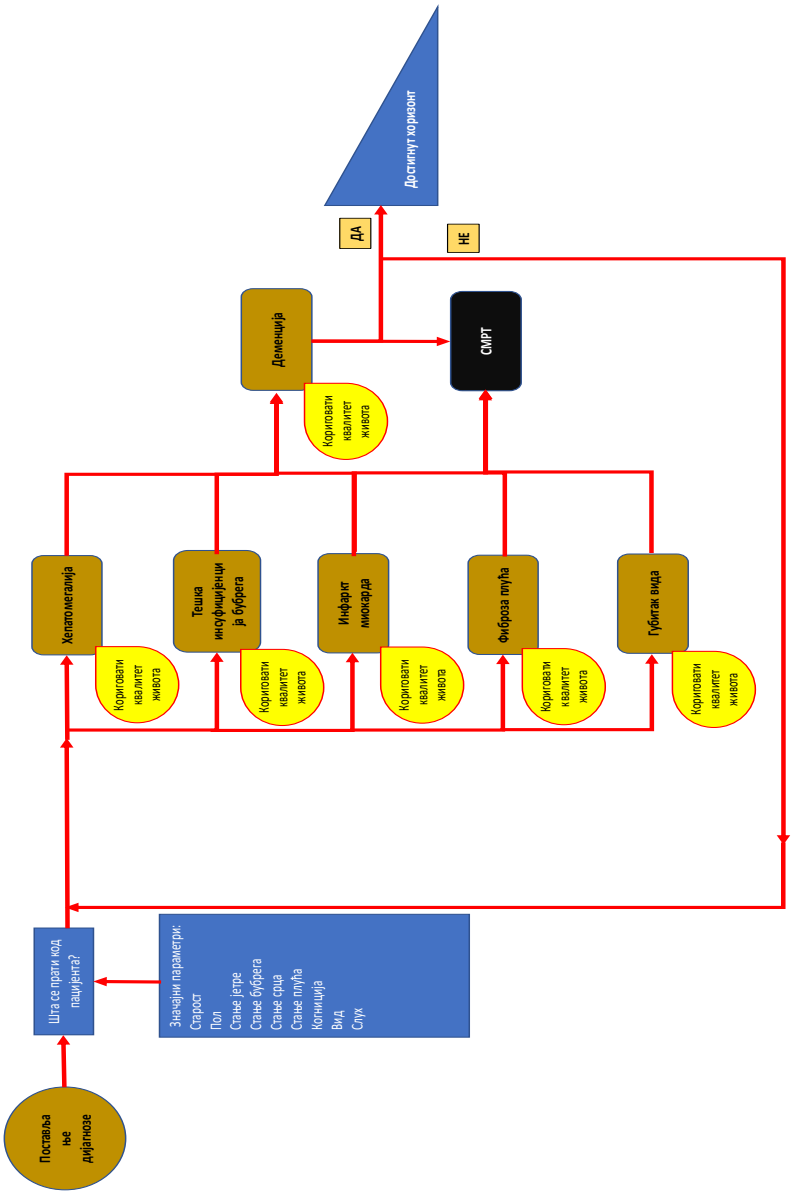
Слика . Шематски приказ модела раздвојеног преживљавања за хипотетички солидни тумор. Легенда: PFS – преживњавање без порогресије тумора; PR – прогресија тумора; SMRT – смртни исход лечења.



Обољења која трају дуго, а њихове компликације се јављају тек после више година као изоловани догађаји који могу, а не морају имати трајне последице, се најверније описују **моделом симулације дискретних догађаја**. Догађаји су заправо промене здравственог стања пацијента, које покрећу активности што стварају трошкове и утичу на квалитет живота. Временски хоризонт модела је подељен на кораке који трају исто (најчешће је трајање једног корака месец дана), и који се смењују један за другим помоћу тзв. симулационог сата. Када се начини одређени број корака који одговара времену од почетка болести када се највероватније јавља неки догађај (на пример епилептички напад, мождани удар, поремећај вида, итд.), у моделу се тај догађај региструје и

пацијенту се припишу ефекат на квалитет живота и трошкови које тај догађај носи. На крају временског хоризонта сабирају се сви трошкови и дужина живота пацијента прилагођена за квалитет, како са новим леком, тако и са старим леком са којим се нови упоређује. Шематски приказ једног примера модела симулације дискретних догађаја (за измишљену болест) се може видети на наредној слици.

Слика. Шема модела симулације дискретних догађаја.



У свим моделима који описују хроничне болести које трају више година или деценија неопходно је узети у обзир чињеницу да се са

протеком времена губи вредност, тј. да трошак или период живота који се остварују у будућности мање вреде него да су остварени сада, најпре због несигурности да ће заиста бити остварени. Зато се у фармакоекономским моделима трошкови или добици у трајању живота који настају после прве године терапије морају умањити, тј. дисконтовати по одређеној стопи. Ову стопу називамо „дисконтна стопа“, и обично узимамо да је једнака референтној каматној стопи националне банке земље за коју се прави анализа (најчешће то су вредности између 3 и 6%).

Када се направи конструкција модела како је то описано у претходном тексту ми тек располажемо такозваним „**основним случајем**“, тј. добијамо резултат упоређења новог и старог лека који се састоји од једне бројке без сагледавања могуће варијабилности, односно без граница поверења. Да би резултати модела били што приближнији стварности, у њих уносимо несигурност, тј. варијабилност која се може очекивати у стварном свету. Постоје два типа несигурности у фармакоекономским моделима: несигурност првог и другог типа. **Несигурност првог типа** потиче од такозване резидуалне варијабилности између пацијената, која постоји и када су они по свему слични (по полу, старости, тежини болести). У моделе несигурност првог типа се уноси помоћу Монте Карло симулације, којом се на основу случајних бројева виртуелни пацијенти у сваком циклусу сврставају у једно од могућих стања, следећи претходно утврђене вероватноће тих стања. На пример, ако постоје три могућа стања у сваком циклусу, и ако су њихове претходно израчунате вероватноће 0.6 за прво стање, 0.3 за друго стање и 0.1 за треће стање, Монте Карло симулација ће извући случајан број између 0 и 1. Ако је тај случајан број између 0 и 0.6, пацијент ће бити сврстан у прво стање, ако је између 0.6 и 0.9 у друго стање, и ако је између 0.9 и 1 у треће стање. Када у симулацији употребимо 1000 виртуелних пацијената, вредности њихових трошкова и дужине живота прилагођеног за квалитет ће се дистрибуирати по нормалној дистрибуцији, одакле можемо израчунати средњу вредност и варијансу, тј. границе поверења.

Несигурност другог типа потиче од непоузданости улазних параметара у моделе, као што су процењени трошкови стања модела, процене квалитета живота у одређеним стањима или процене транзиционих вероватноћа. Несигурност другог типа уносимо у моделе тако што уместо једне вредности улазног параметра користимо инверзне дистрибуције вероватноће појединих вредности. Са унетом несигурношћу првог и другог типа резултати модела ће садржавати неопходну варијабилност, тј. може се проценити колико се може веровати добијеним вредностима.

АНАЛИЗА СЕНЗИТИВНОСТИ У ФАРМАКОЕКОНОМИЈИ

Када се уради нека фармакоекономска студија, она донесе одређене закључке о исплативости примене неког лека, тј. о односу трошкова које носи његова примена и позитивних ефеката који се могу очекивати. Међутим, ма како добро методолошки била изведена таква студија, њени резултати никако не могу бити **апсолутно** тачни, тј. они умногоме зависе од услова који су владали у самој студији, од избора пацијената, од тренутне цене лека на тржишту, од тренутне цене здравствених услуга, итд. Једном речју, резултати фармакоекономских студија зависе од улазних вредности параметара које узимамо у обзир. Да бисмо знали у коликој мери можемо да се ослонимо на резултате неке фармакоекономске студије, потребно је да варирамо улазне вредности параметара, и да пратимо да ли се те варијације одражавају на резултате. На пример, треба да испитамо шта ће се десити са резултатима, ако цену лека смањимо за 50%, и шта ће се десити са резултатима, ако цену лека повећамо за 50%. Ако се покаже да поменуто смањење или повећање цене лека не мења значајно резултате фармакоекономске студије, онда се можемо поуздати у њих, и рећи да су довољно поуздани, тј. чврсти, када је у питању цена лека. Затим треба да проверимо како промене вредности других параметара утичу на резултате исте студије, све док их све не испитамо. Поступак испитивања величине промена резултата фармакоекономске студије приликом промена вредности улазних параметара се назива АНАЛИЗА СЕНЗИТИВНОСТИ.

Анализа сензитивности је у пракси математичка манипулација вредностима полазних параметара и стицање увида у евентуалне промене закључака које ове манипулације изазивају. Најчешће се у анализи сензитивности мењају вредности ефекта лека, учесталости нежељених дејстава тог лека, трошкови коришћених лекова и здравствених услуга, учесталост и трошкови хоспитализације, дисконтна стопа и трошкови дијагностичких процедура. *Распон* у коме се мења вредност параметара се одређује тако што се утврде горње и доње границе. Најчешће је распон од +50% до -50% од вредности параметра која је коришћена у студији, али он може бити другачији, и формирати се на основу претходног клиничког истраживања, на основу прегледа литературе или на основу мишљења оних који доносе одлуке и експерата за фармакоекономију. Резултати студије се поново израчунавају, користећи постављени опсег вредности варијабле. Резултати могу остати исти, али се може показати да је један лек повољнији у једним условима, а други лек у другим. Ако је могуће, треба одредити тачку у којој један лек постаје повољнији од другог, и проценити вероватноћу појаве те тзв. **"преломне"** тачке. Понекада располажемо са статистичком дистрибуцијом могућих улазних вредности варијабле; тада треба користити 95%-тни интервал поверења око средње вредности да би се дефинисао обим варирања вредности варијабле.

Постоје **четири** основне врсте анализе осетљивости: једноставна, праговна, анализа екстремних вредности и пробабилистичка анализа осетљивости. ***Једноставна*** анализа осетљивости се најчешће користи. Код ње се вредност једне или више варијабли мења у највероватнијем опсегу. Једноставна анализа осетљивости може бити *једнофакторска* (вредност

једне варијабле се мења како би се проценио њен ефекат на резултате) или *вишефакторска* (истовремено се мењају вредности више варијабли и прати њихов ефекат на резултате). Једноставна анализа осетљивости се назива још и "**анализа сценарија**" уколико су промене улазних варијабли повезане у неку логичку целину (нпр. анализа сценарија би била ако бисмо хтели да испитамо како ће се променити закључци фармакоекономске анализе ако се истовремено догоде следеће промене улазних параметара: да се цена новог лека смањи за 20%, цена старог лека повећа за 5%, вероватноћа повољног исхода са новим леком повећа за 3%, а дисконтна стопа смањи са 5.5% на 2.5%.

Праговна анализа (енгл. threshold analysis) је заправо модификација једнофакторске анализе осетљивости. Код ње се вредност једне варијабле мења све док алтернативни лек постане једнак по исходу повољнијем леку. Одређује се тачка где се мења избор повољнијег третмана (енгл. "breakeven analysis"). Праговна анализа се може спровести само на параметрима који имају континуалне вредности. ***Анализа екстремних вредности*** подразумева коришћење екстремних вредности варијабли у разумном опсегу. Горње и доње вредности указују на најбољи и најгори сценарио (додуше, шта је најбољи, а шта најгори сценарио зависи од варијабле која се варира). Анализа екстремних вредности је добар метод, под условом да је добро познат опсег могућих вредности улазних варијабли. ***Пробабилистичка*** анализа сензитивности захтева да се прво утврди опсег вредности неког параметра и врста дистрибуције конкретних вредности тог параметра. Затим се користи Монте Карло метод симулације стварних услова, тако што се по случајном принципу додељују вредности параметра из утврђене дистрибуције великом броју хипотетичких пацијената, и за сваког израчуна вредност исхода. Када се се добију вредности исхода за све хипотетичке пацијенте, онда се одређује средња вредности исхода са границама поверења. Код пробабилистичке анализе сензитивности се обично истовремено варирају сви улазни параметри у фармакоекономски модел. Предност пробабилистичке анализе је у томе што се може фокусирати на оно што је непознато код параметара; то је посебно важно за оне који доносе одлуке о финансирању овог или оног лека. Пробабилистичка анализа је математички веома захтевна, па се ради само уз помоћ софтвера.

АНАЛИЗА УТИЦАЈА НА БУЏЕТ ФОНДА ЗДРАВСТВЕНОГ ОСИГУРАЊА

Анализа утицаја на буџет је процена финансијских последица по платиоца здравствених услуга и лекова (најчешће су то фондови здравственог осигурања) које ће изазвати увођење новог лека на листу лекова које платилац већ финансира. Анализа утицаја на буџет се спроводи у неколико корака: (1) израда калкулатора (модела) у табеларном приказу,

(2) проналажење улазних података и (3) израда извештаја на основу резултата калкулатора. Пре почетка анализе мора се одредити перспектива са које ће се радити, јер она одређује трошкове који могу имати утицаја на буџет: у принципу узимају се у обзир само трошкови које признаје онај ко плаћа здравствене услуге, материјал и лекове, и за чије финансирање се пријављује нови лек. Израда калкулатора се затим најпре заснива на процени величине популације болесника који имају индикацију за примену новог лека, одобрену од стране Агенције за лекове. Величину такозване **циљне популације** израчунавамо на следећи начин: укупна популација * (преваленција или инциденција болести која се лечи) = популација болесних * проценат пацијената који се дијагностикује и лечи = циљна популација. Пошто се израчуна циљна популација, надаље се процењују следећи улазни параметри у калкулатор утицаја на буџет: (а) сви постојећи модалитети лечења који се користе и финансирани су од стране платиоца здравствене заштите (фонда осигурања), (б) све што се користи у терапији у оквиру сваког од модалитета лечења (лекови + здравствене услуге + санитетски материјал), (в) званичне јединичне цене лекова и услуга. Користећи ове улазне параметре калкулатор израчунава трошкове лечења по пацијенту за сваки модалитет тако што множи коришћење лека или услуге (енгл. „utilization“) у оквиру тог модалитета са јединичним ценама. Када се потом у калкулатор унесу подаци о тржишном уделу свих модалитета лечења стварају се услови да се израчуна за целу циљну популацију колико кошта лечење за одређено време (најчешће се рачуна на годину дана), као и да се трошкови доделе сваком модалитету лечења за део циљне популације који га користи. Временски хоризонт за који се рачуна утицај на буџет је обично 5 година, тако да за сваку годину после евентуалног увођења новог лека на Листу лекова које финансира Фонд здравственог осигурања (прву, другу, трећу, четврту и пету) треба посебно израчунати трошкове које носи нови лек и сви стари модалитети лечења.

Када се конструише калкулатор за израчунавање утицаја на буџет потребно је извршити његову валидацију, тј. проверити да ли му се може веровати. Прво се валидирају математичке калкулације (проверу треба да уради независан стручњак за израду модела у табелама), а затим и сам концепт (валидацију концепта раде независни медицински експерти за обољење које је предмет терапије новим леком).

Као и модели који се баве односом трошкова и ефеката лекова, модел утицаја на буџет захтева анализу сензитивности закључака. Анализа сензитивности се спроводи у виду **анализе сценарија**. Сценарио дефинише одређена комбинација улазних параметара у модел (нпр. снижење цене новог лека за 5% + повећање тржишног удела за 1% + смањење броја пацијената који могу да приме нови лек). Обично се направи неколико највероватнијих сценарија, и за сваки треба израчунати могући утицај на буџет.

ПОТЕНЦИЈАЛНО НЕОДГОВАРАЈУЋЕ ПРОПИСИВАЊЕ ЛЕКОВА

Ма колико се лекари труде на свим нивоима здравствене заштите да пропишу оптималну терапију својим болесницима, грешке у прописивању лекова се срећу релативно често. Ове грешке већином немају последица, али понекада могу да доведу до озбиљног нарушавања здравља, па чак и до смрти болесника. Подсетимо се само случајева Стивен-Џонсоновог синдрома код болесника са епилепсијом којима су од почетка прописане високе дозе ламотрогина. Зато је важно усмерити напоре на откривање грешака у прописивању лекова што раније, рачунато од момента прописивања, без обзира на то што последице још нису настале. У истраживањима грешака у прописивању говоримо о ***потенцијално неодговарајућем прописивању*** кад год приметимо такву појаву, било да студију спроводимо ретроспективно или проспективно, и без обзира да ли су последице већ настале или не.

Да бисмо утврдили да је прописивање неког лека потенцијално неодговарајуће неопходно је да се руководимо одређеним критеријумима. Постоје експлицитни и имплицитни критеријуми за утврђивање потенцијално неодговарајућег прописивања лекова. **Експлицитни критеријуми** се примењују директно, и не захтевају тумачење онога ко их примењује. Најчешће коришћени експлицитни критеријуми су Бирс, Старт и Стоп. **Бирс критеријум** је назван по канадском лекару Бирсу (Beers) који је деведесетих година двадесетог века саставио листу лекова које никако не би требало прописивати особама старијим од 65 година. На пример, на тој листи се налазе бензодиазепини, који код старих уместо седације изазивају парадоксалну ексцитацију. Препорука са Бирсове листе је да се бензодиазепини код старијих од 65 година прописују само ако нема алтернативне терапије: за епилепсију, за поремећај понашања у току фазе сна са брзим покретањем очних јабучица, за лечење апстиненцијалног синдрома код зависности од бензодиазепина или алкохола, за перипроцедуралну анестезију и за тежак генерализовани анксиозни поремећај. Бирсова листа се периодично допуњава и после смрти њеног творца, под окриљем Америчког геријатријског друштва.

Старт и Стоп критеријуме је развио и публиковао 2008. године ирски специјалиста геријатрије O'Mahony (енгл. **STOPP/START**). Стоп критеријума има 65, а Старт критеријума 22, и сви су сврстани у подгрупе према органским системима. Стоп критеријуми уствари наводе лекове које **не би требало користити** код старих пацијената (старијих од 65 година), слично Бирс листи, док Старт критеријуми упозоравају на лекове који нису прописани старој особи, а **требало би да се пропишу**. На пример, један од Стоп критеријума је да нестероидне антиинфламаторне лекове не треба прописивати старим особама ако имају срчану инсуфицијенцију, јер је могу погоршати. Пример Старт критеријума је савет да старим пацијентима који узимају дуготрајну терапију кортикостероидима треба обавезно прописати неки од бифосфоната, како би се смањио ризик од остеопоротских

фрактура. За Старт и Стоп критеријуме је у клиничким студијама показано да, уколико се редовно примењују у пракси, могу смањити учесталост нежељених реакција на лекове и укупне трошкове лечења старих особа.

Имплицитни критеријуми се заснивају на процени лекара, који узима у обзир целокупно стање и ситуацију пацијента, а затим разматра да ли прописани лекови одговарају потребама. Најпознатији и најприхваћенији имплицитни критеријуми се налазе у Индексу адекватности лекова (енгл. „Medication Appropriateness Index (MAI)“ који има 10 питања на која лекар треба да одговори. Тих десет питања се односи на то да ли је лек дат за одговарајућу индикацију, у одговарајућој дози, на одговарајући начин и довољно дуго; такође, прописивач треба да процени да ли постоји клинички значајна непожељна интеракција са другим лековима или са другим обољењем које пацијент има, као и да ли постоји јефтинија алтернатива за лек који прописује. Одговори на ових 10 питања се бодују, па уколико је збир бодова већи од 3, може се рећи да је лек неодговарајуће прописан, и да је потребна корекција терапије.

Критеријуми за откривање неодговарајућег прописивања лекова су само донекле од користи у клиничкој пракси; често су грешке у прописивању повезане са погрешном дијагнозом или са погрешним тумачењем тежине обољења код пацијента, као и са комплексном интеракцијом коморбидитета и промена фармакокинетике лека због поремећаја у организму (нпр. у сепси се прво повећава па смањује клиренс хидросолубилних лекова, код пацијената на хемодијализи елиминација лекова зависи од резидуалне диурезе, врсте мембране дијализатора, трајања дијализе, итд.). Комплетан увид у потенцијално неодговарајуће прописивање се добија тек у оквиру поступка **клиничке ревизије терапије** (енглески: „**clinical audit**“). Клиничка ревизија терапије је поступак који се одвија у неколико фаза: (1) најпре директор здравствене установе формира комисију која ће спроводити ревизију: комисија треба да има 3-5 чланова, од којих бар један треба да буде клинички фармаколог, а остало лекари различитих специјалности које се баве гранама медицине у којима ће се терапија ревидирати (нпр., ако се врши ревизија антибиотске терапије, онда су инфектолог и клинички микробиолог пожељни чланови); (2) комисија за клиничку ревизију терапије доноси одлуку коју врсту терапије ће контролисати, на ком одељењу и који ће битн критеријуми за процену да ли је терапија адекватно прописана; (3) у трећој фази комисија за клиничку ревизију терапије најављује своју посету начелнику одељења где планира ревизију и упознаје га са циљевима посете и критеријумима за процену адекватности терапије; (4) четврта фаза је долазак Комисије у најављено време, случајан избор одређеног броја историја болести пацијената који су тренутно на лечењу и потом детаљн преглед тих историја у присуству одељењских лекара, анализа терапије према претходно усвојеним критеријумима, дискусија, извођење закључака и израда записника који садржи све битне информације и закључке ревизије; (5) једна копија записника се потом предаје начелнику одељења где се спроводи контрола, и Комисија заказује за око 7 дана поновни долазак на

одељење, када ће се на стручном колегијуму (коме присуствују сви лекари тог одељења) дискутовати записник ревизије терапије; (6) комисија поново долази за 7 дана, како је заказала, и на стручном колегијуму износи лекарима контролисаног одељења детаље из записника, закључке и предлоге за корекције прописивања у будућности, а затим се отвара слободна дискусија у којој треба сви да узму учешћа; (7) на крају дискусије Комисија формулише дефинитивне закључке ревизије терапије и предлоге за корекције прописивања око којих се сви слажу – и чланови Комисије, и лекари одељења које је контролисано; (8) дефинитивни закључци се записују и прослеђују начелнику одељења и директору здравствене установе, који су надаље у обавези да контролишу спровођење корекција прописивања у пракси. Поступак клиничке ревизије терапије се у пракси показао као изузетно ефикасно средство, са дуготрајним позитивним ефектима, јер се корекције неодговарајућег прописивања спроводе далеко ефикасније када лекари прописивачи схвате где греше, и када им се на то укаже без осуде или повреде интегритета њихове личности.

ИНКОМПАТИБИЛНОСТ ЛЕКОВА

Инкомпатибилност лекова је појава да се два или више лекова у истом раствору "не подносе", тј. везују једни за друге, при чему се хемијски мењају, губе активност или постају токсични. Инкомпатибилност се чешће јавља када се лекови мешају у истој бризгалици, него у истом инфузионом раствору, јер су у мањој запремини промене pH вредности и концентрације лекова знатно више. Учесталост инкомпатибилности лекова у клиничкој пракси широм света се креће између 10 и 15% од свих парентералних примена лекова.

Киселост или алкалност самих лекова су се показали као кључни фактори за настанак инкомпатибилиности. Лекови који су слабе базе (који теже да привуку протоне, тј. јон водоника) су више јонизовани (а тиме и растворљивији) у средини са ниском pH вредношћу, па се припремају за парентералну примену у ампулама или бочицама којима је додата хлороводонична или сумпорна киселина (на пример: амјодарон хидрохлорид, адреналин кисели тартрат). С друге стране, лекови који су слабе киселине (нпр. бензилпеницилин, фенитоин) су више јонизовани и растворљиви у средини са високом pH вредношћу. Ако се такви лекови разблаже, нпр. у физиолошком раствору за инфузију, pH вредност ће се кретати ка неутралности, услед чега ће растворени лекови постати мање растворљиви, и доћи ће до таложења, тј. замућења раствора. Зато, на пример, фенитоин никада не треба разблаживати у растворима за интравенску инфузију пре примене.

Двовалентни јони калцијума и магнезијума се лако везују за разне хемијске супстанце, стварајући нерастворљиве соли, које се таложе и замућују раствор. Зато никада не треба мешати лекове који су соли калцијума или магнезијума са растворима који садрже бикарбонате, фосфате, сулфате или тартрате. Пошто садрже калцијум, Рингеров и Хартманов раствор никада не треба користити за разблаживање лекова; позната је појава да се цефтриаксон разблажен у Рингеровом или Хартмановом раствору одмах исталожи као цефтриаксон-калцијум, доводећи до замућења раствора.

За примарно растварање лекова у бочици у којој су паковани обично се користи дестилована вода или посебан растварач који произвођач пакује заједно са леком; разблаживање већ раствореног лека у инфузионом раствору пре примене у виду интравенске инфузије треба у принципу спроводити са најједноставнијим изотоничним растворима: раствор 5%-тне глукозе или прост физиолошки раствор (0.9% натријум-хлорид). Тада има најмање могућности да се лек хемијски веже са састојак раствора и изгуби своју активност или се исталожи (преципитира) у инфузионој боци или сету, не доспевши до крви болесника. Дакле, лекове **никада не треба додавати** у сложене физиолошке растворе (Рингеров и Хартманов), раствор натријум-бикарбоната, али ни у колоидне растворе (декстрани, хидроксиетилскроб, желатин, албумини), препарате крви, ***нити у биолошке препарате*** који садрже макромолекуле (најчешће протеине). Макромолекули су нестабилни, и лако се могу денатурисати услед промене pH или осмоларности.

Такође, има лекова који су ***јако липосолубилни, и стога нерастворљиви у води***. Они су обично припремљени у ампулама у којима су растворени у органским растварачима пропилен-гликолу и етанолу. Ако такву ампулу разблажимо у инфузионој боци са физиолошким раствором или 5% глукозом, лек се не може растворити у води, па ће доћи до његове преципитације и замућења раствора. Такви лекови су: клоназепам, диазепам, дигоксин, фитоменадион и амјодарон.

Последице инкомпатибилије лекова могу бити зачепљење централног венског катетера, емболизација, губитак ефикасности лекова или системска инфламаторна реакција.

Примери компатибилности и инкомпатибилности неких лекова који се често користе:

1. **Дексаметазон натријум фосфат** је компатибилан са ранитидином и метоклопрамидом, а није компатибилан са мидазоламом и прометазином;
2. **Мидазолам** је инкомпатибилан са хидрокортизоном;
3. **Диазепам** није компатибилан ни са једним леком;
4. **Пантопразол** је веома алкална супстанца која је инкомпатибилна са многим лековима, а посебно је честа у пракси инкомпатибилност са ванкомицином;

5. **Фуросемид** није компатибилан са хлорпромазином, метоклопрамидом, мидазоламом, морфином и прометазином;
6. **Ванкомицин и пиперацилин-тазобактам** су инкомпатибилни у истом раствору;
7. **Лидокаин је** компатибилан са метоклопрамидом, а није са ампицилином;
8. **Метоклопрамид** је компатибилан са хлорпромазином, дексаметазоном, фентанилом, лидокаином, морфином, мидазоламом и прометазином, а није компатибилан са ампицилином и фуросемидом;
9. **Морфин сулфат** је компатибилан (али ако се примени у року од 15 минута од мешања) са атропином, бупивакаином, фентанилом, кетамином и метокопрамидом, а није компатибилан са аминофилином, фуросемидом и фенитоином;
10. **Трамадол** није компатибилан са диазепамом и мидазоламом.

Настанак инкомпатибилности се може **делом спречити** ако се користе централни венски катетери са више лумена, па се кроз један лумен примењују искључиво лекови, а кроз други парентерална исхрана. Други начини превенције су: коришћење посебног венског приступа за лекове, и посебног за парентералну исхрану, промена дозног режима тако да се инкомпатибилни лекови не примењују истовремено, смањење броја лекова у терапији или привремени престанак примене лека са великим потенцијалом за реакције инкомпатибилности, и прелазак са парентералне на оралну терапију. Такође је корисно за свако одељење сачинити унакрсне таблице са ознакама у боји за компатибилност или инкомпатибилност лекова који се на том одељењу најчешће примењују парентерално, а затим такве таблице истаћи на видно место.

У свету постоји неколико електронских база података о инкомпатибилности између лекова, лекова и растварача, и лекова и зидова боца или бичица у којима се налазе или растварају. Једна од најсвеобухватнијих база се назива „**стабилис**“, и може јој се бесплатно приступити на линку https://stabilis.org/ .Ова база тренутно садржи податке о 853 супстанце засноване на 2740 референци, и континуирано се ажурира.

ОСНОВЕ СТАТИСТИКЕ ЗА КЛИНИЧКЕ ФАРМАКОЛОГЕ

Статистика је наука која се бави утврђивањем вероватноће одређених појава у популацији, тј. на великом броју јединица посматрања. Најпре је потребно описати појаве у популацији, што се чини мерама централне тенденције, које говоре о томе која је најчешћа вредност одређене појаве (нпр. средња вредност или медијана), и мерама варијабилности промене у популацији, које говоре о томе колико се вредности појаве која се посматра у популацији расипају око мера централне тенденције (нпр. стандардна девијација или опсег, тј. тазлика минималне и максималне вредности). Када је појава категоријског карактера, тј. има само одређене вредности (нпр. исход лечења, може бити само „пацијент излечен“ или „пацијент неизлечен“), онда се описује учесталошћу, тј. бројем пацијената који имају једну или другу вредност категоријске појаве, или процентуалном заступљеношћу одређене вредности. После описа појава, обично је потребно утврдити да ли постоје разлике између група пацијената које примају један или други лек, или пак шта од карактеристика пацијента (укључујући и лек) утиче на одређен исход лечења. У првом случају користимо се тестовима који пореде две или више група међусобно по исходу, а у другом такозваним мултиваријантним анализама, које повезују већи број карактеристика пацијената са исходом лечења.

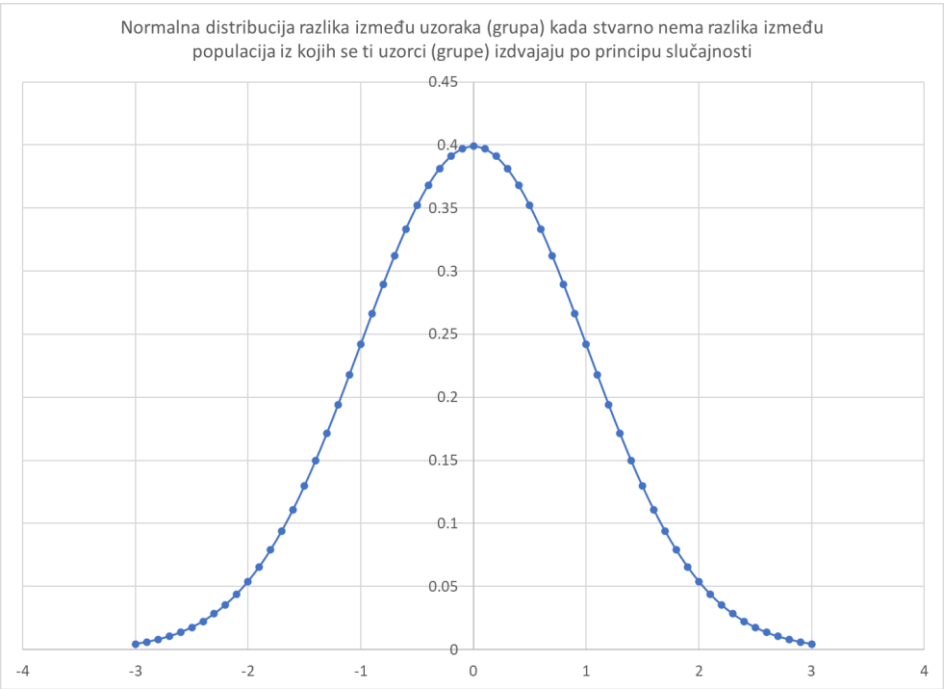
ТЕСТОВИ ЗА ПОРЕЂЕЊЕ ДВЕ ГРУПЕ: СТУДЕНТОВ Т-ТЕСТ, МАН-ВИТНИЈЕВ У ТЕСТ И ХИ-КВАДРАТ ТЕСТ

Када статистички упоређујемо две групе у клиничким или експерименталним истраживањима, ми заправо проверавамо да ли је тачна тзв. нулта хипотеза, тј. да ли је тачно да између популација из којих су издвојене групе у нашој студији НЕМА значајне разлике. Ако заиста нема значајне разлике између популација, а групе које смо издвојили из популација имају јако велики број чланова (нпр. пацијената), онда ће разлике уочене у великом броју студија између узорака узетих из тих популација бити нормално дистрибуиране око нуле као средње вредности. Нормална дистрибуција учесталости (или

другачије речено вероватноће) разлика између узорака је приказана на следећем графику, где се на x-оси налази нула као средња вредност и број стандардних девијација тих разлика око нуле (овај број се још назива и Z-вредност), а на y-оси учесталост (односно вероватноћа). Стандардна девијација ове дистрибуције се назива стандардном грешком разлике између средњих вредности, и израчунава се по формули:

$$SE_{diff} = \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1 - 1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2 - 1}}$$

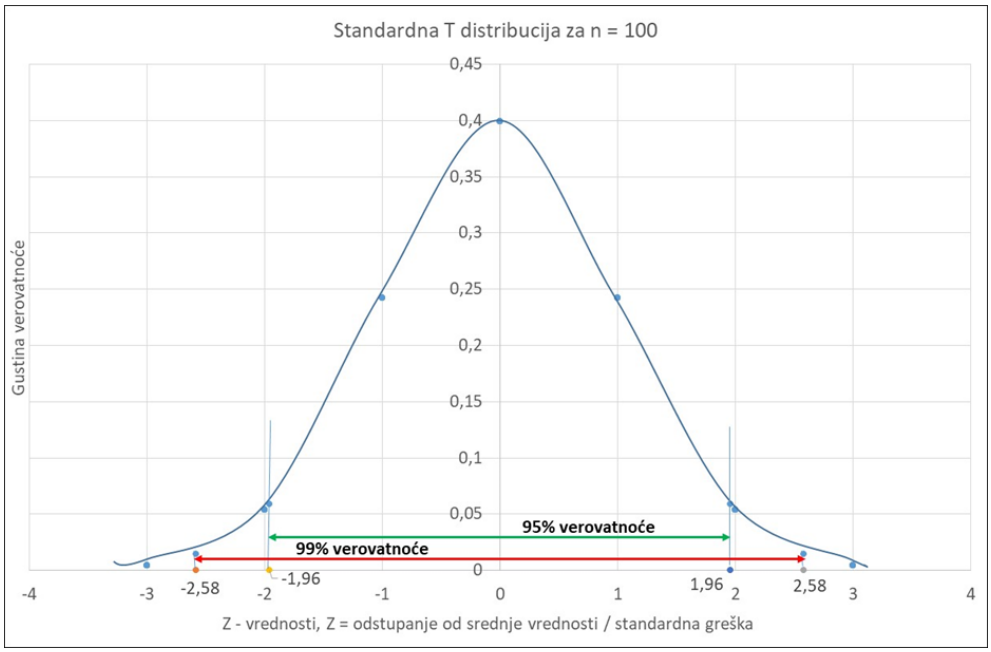
где је n1 број пацијената у првој групи, n2 број пацијената у другој групи, σ1 стандардна девијација у првој групи, а σ2 стандардна девијација у другојо групи.



Ако саберемо учесталости (тј. вероватноће), видећемо да се између -1 и 1 стандардне грешке разлике налази 68% свих разлика између група издвојених из популација, између -2 и 2 стандардне грешке је 95% разлика, а између -3 и 3 стандардне грешке чак 99% свих разлика. Дакле, ако у некој нашој студији пронађемо разлику која се налази између -2 и 2 стандардне грешке, то ће значити да је вероватноћа нулте хипотезе (тј. да нема значајне разлике између

популација) негде између 5% и 100%. Такође, ако је разлика између -3 и 3 стандардне грешке, онда је вероватноћа нулте хипотезе негде између 1% и 100%. Обрнуто гледано, ако желимо да одбацимо нулту хипотезу, тј. да утврдимо да разлика између популација заиста постоји, онда разлика између група издвојених у нашој студији треба да буде мања или већа од две стандардне грешке (онда је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5%), или мања или већа од 3 стандардне грешке (онда је вероватноћа нулте хипотезе мања од 1%).

Број чланова (нпр. пацијената) сваке од група које посматрамо значајно утиче на дистрибуцију разлика између група; само ако је број јако велики, дистрибуција се приближава нормалној. У осталим случајевима та дистрибуција је нешто другачија, и назива се Т-дистрибуцијом, код које се 95% свих разлика налази не између -2 и 2 стандардне грешке, већ – 1.96 и 1.96 стандардних грешака. Слично томе, код Т-дистрибуције 99% свих разлика међу групама се налази између -2.58 и 2.58 стандардних грешака, као што је приказано на следећој слици:



За тестирање значајности разлике између две групе када је у питању нека континуална варијабла (нпр. ниво холестерола) може се користити Студентов Т-тест, под условом да су вредности те варијабле у свакој од група нормално дистрибуиране (јер ће само тада и разлике

бити дистрибуиране по Т-дистрибуцији око нуле). Дакле, рачун код Студентовог Т теста се своди на одређивање стандардне грешке РАЗЛИКЕ између група, а затим утврђивање да ли се разлика уочена у студији налази унутар или ван опсега -1.96 до 1.96 или -2.58 до 2.58 стандардне грешке разлике. Ако је разлика ван опсега -1.96 до 1.96 стандардне грешке разлике, онда можемо одбацити нулту хипотезу, тј. рећи да је вероватноћа (означава се са "p") да нема разлике међу групама мања или једнака 0.05 (односно 5%). Ако је пак разлика ван опсега -2.58 до 2.58 стандардне грешке разлике, онда можемо такође одбацити нулту хипотезу, тј. рећи да је вероватноћа да нема разлике међу групама мања или једнака 0.01 (односно 1%). У противном, разлика међу групама неће бити значајна.

Ако се вредности неке континуалне варијабле коју упоређујемо међу групама (нпр. ниво холестерола) не дистрибуирају нормално у свакој од група, онда не можемо употребити Студентов Т-тест за одређивање значајности разлике. У таквој ситуацији користимо тзв. непараметарски тест под називом Ман Витнијев У тест (енглески назив: Mann-Whitney U тест). Суштина овог теста се састоји у рангирању пацијената према вредностима континуалне варијабле (нпр. холестерола у серуму), а затим сабирању рангова за сваку групу посебно. Сума рангова за прву групу се затим одузима од збира $n_1n_2 + n_1(n_1+1)/2$, а за другу групу од збира $n_1n_2 + n_2(n_2+1)/2$ (n_1 и n_2 су бројеви пацијената у првој и другој групи), како би се добиле такозване " U" вредности, U1 и U2. Најзад се гледа где се налази добијена мања U вредност према посебним таблицама које заправо упоређују да ли постоји значајна разлика дистрибуције учесталости рангова у популацијама којима припадају прва и друга група. Ако је разлика дистрибуција значајна, и вредност теста ће потврдити да постоји значајна разлика између група.

Хи-квадрат тест нам служи да утврдимо да ли између две групе постоји разлика у заступљености вредности неке категоријске варијабле. На пример, ако је у групи од 100 пацијената лечених леком А излечено њих 70, а умрло њих 30, а у другој групи од 200 пацијената лечених леком Б излечено 160, и умрло 40, да ли је разлика тих група значајна, тј. да ли је лек Б заиста значајно бољи од лека А? На ово питање одговарамо Хи-квадрат тестом, који заправо упоређује ове опсервиране вредности категоријске варијабле (која је у овом случају исход лечења са две могуће вредности – преживео или није преживео) са очекиваним вредностима исте варијабле које би биле у случају да међу групама нема разлике. Очекиване вредности у овом примеру би се добиле израчунавањем процентуалне заступљености опсервираних

вредности гледано збирно на пацијенте обе групе, а затим применом тих процената на сваку групу посебно: од 300 пацијената укупно излечено је 230, а умрло 70, што је 77% према 23%; то значи да би уколико нема разлике међу групама, очекивано у првој групи третираној леком А било да се излечи 100*0.77 = 77 пацијената, и у другој групи леченој леком Б 154 пацијента. Затим се тражи вероватноћа да постоји уочена разлика између опсервираних и очекиваних вредности у оквиру посебне Хи-квадрат дистрибуције случајно добијених разлика после великог броја поновљених студија, када не би било стварне разлике у ефикасности лекова А и Б. Ако је вероватноћа уочене разлике у студији која је пример мања од 5% (тј. од 0.05 ако се вероватноћа изражава на скали од 0 до 1), онда се може закључити да је вероватноћа нулте хипотезе (да разлике стварно нема) мала, тј. да се она може одбацити и закључити да је разлика у ефикасности лека А и лека Б статистички значајна. Када се намерава коришћење Хи-квадрат теста, треба имати на уму да он има једно ограничење – не може се применити ако је макар једна вредност исхода у било којој групи мања од 5, тј. ако само 5 или мање пацијената има такав исход.

Сва три наведена теста (Студентов Т-тест, Ман-Витнијев У тест и Хи-квадрат тест) се данас налазе у свим статистичким софтверима који су широко доступни, што значи да је њихова примена на прикупљене податке веома једноставна; важно је међутим знати под којим условима се сваки од ових тестова може применити. Укратко, Студентов Т-тест и Ман-Витнијев У тест се могу применити на поређење вредности континуалне варијабле између две групе, при чему за Студентов Т-тест важи обавезан услов да су подаци нормално дистрибуирани у обе групе (нормалност дистрибуције се проверава Колмогоров-Смирнов тестом). Хи квадрат тест се примењује ако се пореде вредности категоријске варијабле између две групе, под условом да ниједна од вредности није заступљена код мање од 6 пацијената.

МУЛТИВАРИЈАНТНЕ СТАТИСТИЧКЕ АНАЛИЗЕ

Истраживања у клиничкој медицини могу бити експериментална и опсервациона. Експериментална истраживања називамо контролисаним клиничким студијама, где смо у прилици да испитамо ефекат једне независне варијабле на зависну варијаблу, а да

контролишемо утицај свих осталих, збуњујућих варијабли (које могу индиректно утицати на зависну варијаблу) тако што ћемо експерименталну групу (која је изложена независној варијабли) и контролну групу (која није изложена независној варијабли) уједначити у погледу збуњујућих варијабли. На пример, ако желимо да испитамо ефекат неког лека на крвни притисак пацијената, формираћемо експерименталну групу која ће бити изложена том леку, и контролну групу која неће бити изложена леку, али ћемо пацијенте бирати тако да обе групе буду сличне старости, сличне заступљености полова, сличне по присуству хроничних болести, сличне по заступљености пушача, итд. У обради резултата експерименталних истраживања онда можемо користити једноставне статистичке тестове за поређење две групе у погледу зависне варијабле (нпр. студентов Т-тест или Ман-Витнијев У тест, у зависности од тога да ли су подаци нормално дистрибуирани или не).

Код опсервационих истраживања, која се много чешће спроводе јер су јефтинија и изводљивија, нисмо у прилици да групу изложену независној варијабли и групу која није изложена уједначимо по збуњујућим варијаблама, јер не можемо бирати који пацијент ће бити изложен независној варијабли, а који не. Зато у обради резултата опсервационих студија морамо узети у обзир утицај и независне, и збуњујућих варијабли на зависну варијаблу (исход), тј. морамо користити тзв. мултиваријантне статистичке анализе које ће испитати истовремени утицај свих наведених варијабли на исход, прилагођавајући утицај сваке варијабле за утицаје осталих, и проценити које од испитиваних варијабли имају статистички гледано значајан утицај, а које не. Од мултиваријантних анализа у истраживачкој пракси се најчешће користе две: мултипла линеарна регресија, уколико је зависна варијабла (тј. исход) континуална величина (нпр. артеријски крвни притисак), и бинарна логистичка регресија, уколико је зависна варијабла категоријског карактера (нпр. пацијент преживео или умро).

МУЛТИПЛА ЛИНЕАРНА РЕГРЕСИЈА

Мултипла линеарна регресија се састоји од конструкције сложене линеарне једначине у којој је на једној страни знака једнакости апсолутна вредност зависне варијабле (тј. исхода), нпр. систолног артеријског притиска, а на другој су сабирци, од којих је

само један константа, а сви остали су производ независне или збуњујуће варијабле и њихових коефицијената. Ако узмемо за пример неко наше истраживање, где испитујемо утицај лека А на систолни крвни притисак, при чему су нам збуњујуће варијабле старост пацијената, пол и присуство или одсуство срчане инсуфицијенције, једначина мултипле линеарне регресије би овако изгледала:

$$y = C + x_1 * B_1 + x_2 * B_2 + x_3 * B_3 + x_4 * B_4 + e$$

где је: y – систолни крвни притисак, C – константа, x_1 – присуство или одсуство лека А, B_1 – коефицијент који одређује величину утицаја лека на систолни крвни притисак, x_2 – старост пацијента, B_2 – коефицијент који одређује величину утицаја старости на крвни притисак, x_3 – пол пацијента, B_3 – коефицијент који одређује величину утицаја мушког и женског пола на систолни крвни притисак, x_4 – присуство или одсуство срчане инсуфицијенције, B_4 – коефицијент који одређује величину утицаја срчане инсуфицијенције на систолни крвни притисак, и e – грешка у односу на стварну, опсервирану вредност зависне варијабле.

Овакву једначину мултипле линеарне регресије често називају „моделом“. Статистичка анализа се састоји у томе да се кроз минимизацију разлике резултата модела и стварних, опсервираних вредности зависне варијабле, методом најмањих квадрата, дође до модела (тј. једначине) која најбоље описује утицај независне и збуњујућих варијабли на зависну. Из тог крајњег, најбољег модела ми можемо најпре проценити да ли независна и свака од збуњујућих варијабли има значајан утицај на зависну (тј. исход) или не, а затим на основу величине коефицијената B варијабли које имају значајан утицај утврђујемо степен тог утицаја.

Да би се мултипла линеарна регресија уопште могла употребити за тумачење резултата неке опсервационе студије, морају бити испуњени одређени услови (на енглеском „assumptions“), који се могу проверити тек пошто се анализа спроведе. Услови за коришћење мултипле линеране регресије у тумачењу резултата студије су:

1. постојање нормалне дистрибуције „остатака“ (енгл. „residuals“), тј. разлика између вредности зависне варијабле израчунатих помоћу модела и стварних, опсервираних вредности. Овај услов се проверава тестом да ли стварна дистрибуција остатака значајно одступа од нормалне дистрибуције или не.
2. зависна варијабла мора бити линеарна функција параметара B мултипле линеарне регресије. Овај услов се проверава графичким

приказом стандардизованих „остатака“ у функцији вредности зависне варијабле израчунатих моделом (у координатном систему где је на x-оси зависна варијабла, а на y-оси величина стандардизованих „остатака“). Веза између стандардизованих „остатака“ и зависне варијабле на графику треба да буде линеарна.

3. одсуство колинеарности, тј. међузависности две збуњујуће варијабле или независне и неке од збуњујућих варијабли. Овај услов се проверава израчунавањем фактора инфлације варијабилности (енгл. „variation inflation factor“ – VIF) који ни за једну од варијабли не сме бити већи од 10.

4. одсуство хетеросцедастичности, тј. појаве да „остаци“ имају тренд повећања или смањења са променом вредности зависне варијабле. Овај услов се проверава графичким приказом стандардизованих „остатака“ у функцији вредности зависне варијабле израчунатих моделом (у координатном систему где је на x-оси зависна варијабла, а на y-оси величина „остатака“).

Једначина (модел) мултипле линеарне регресије се може утврдити лако неким од статистичких програма, али је важно правилно тумачити добијени модел. Најпре треба проценити да ли добијени модел има статистички значај, тј. да ли уопште можемо касније приступити тумачењу утицаја независне и збуњујућих варијабли (они се често једним именом називају „предиктори“) на зависну. Процена статистичке значајности једначине мултипле линеарне регресије се спроводи на два начина. Прво, помоћу једно-факторске анализе варијансе (АНОВА) утврђујемо да ли је варијабилност опсервираних вредности зависне варијабле у односу на просечну вредност добијену моделом значајно већа од варијабилности опсервираних вредности зависне варијабле у односу на израчунату вредност за сваког појединачног пацијента. Ако је разлика у овим варијабилностима довољно велика, тест се може сматрати значајним, и модел се може даље тумачити. Други тест значајности једначине мултипле регресије је израчунавање коефицијента детерминације, тј. квадрата коефицијента корелације између предиктора и зависне варијабле (r^2). Коефицијент детерминације нам говори колики део варијабилности зависне варијабле објашњава једначина мултипле регресије, на скали од 0 до 100%. У зависности од величине овог коефицијента можемо имати поуздања у резултате које смо добили мултиплом линеарном регресијом, тј. што је он већи, резултати су поузданији.

Ако је наша једначина мултипле линеарне регресије статистички значајна и има солидан коефицијент детерминације, онда

се можемо позабавити питањем који од предиктора има значајан утицај на зависну варијаблу, и колики је тај утицај. Статистички програми обично избаце вредности коефицијената B за сваки од предиктора (независна и збуњујуће варијабле), заједно са њиховим границама поверења на нивоу од 95%, као и вероватноћу („p“) да тај предиктор није значајан. Ако је вероватноћа „p“ неког предиктора мања од 0.05, то значи да он има значајан утицај на зависну варијаблу, а коефицијент B говори колики је тај утицај. На пример, ако срчана инсуфицијенција значајно утиче на систолни крвни притисак, и њен коефицијент B = -5.3, то значи да ако пацијент има срчану инсуфицијенцију, његов систолни крвни притисак ће бити за 5.3 mmHg нижи него што би био да нема срчану инсуфицијенцију. Или, ако старост значајно утиче на систолни крвни притисак, а коефицијент за старост је B = 0.4, то значи да ће са сваком годином старости систолни крвни притисак бити виши за 0.4 mmHg.

Понекада није лако направити значајан модел мултипле линеарне регресије, ако у студији постоји велики број предиктора (независна и збуњујуће варијабле). Важно је и да величина групе пацијената буде довољна, јер важи правило да по једној варијабли треба имати бар 10 пацијената како би се добио квалитетан модел. Често се у одабиру модела користе аутоматске опције које имају статистички програми, попут „брисања уназад“ (енгл. „backward deletion“, тј. после уношења свих варијабли избацује се једна по једна и прати како то утиче на модел) или постепеног уношења једне по једне варијабле, ако свака следећа побољшава модел (енгл. „forward conditional“).

БИНАРНА ЛОГИСТИЧКА РЕГРЕСИЈА

Бинарна логистичка регресија се користи као мултиваријантна анализа ако је зависна варијабла категоријска, и има само две могуће вредности (нпр. пацијент је излечен или не), док независна и збуњујуће варијабле могу бити и категоријске, и континуалне. И овде се статистички поступак своди на одређивање једне једначине, у којој се са једне стране налази природни логаритам шанси (енгл. „odds“) да једна од две вредности зависне варијабле буде присутна (нпр. ако је од 100 пацијената излечено 80, онда је шанса за излечење, тј. „odds“ 80/20=4), а на другој збир чији су сабирци константа и производи независне и сваке од збуњујућих варијабли са њиховим

коефицијентима. Коефицијенти представљају природне логаритме односа шанси („odds ratio“-а) да зависна варијабла има вредност означену са 1 (нпр. да је пацијент излечен) уколико се вредност независне или збуњујуће варијабле (једном речју тог предиктора) чији је то коефицијент промени са једне у другу категорију (код категоријских варијабли) или за једну јединицу мере (код континуалних варијабли). На пример, ако бисмо хтели да испитамо утицај антибиотика Б на излечење пнеумоније, а као збуњујуће варијабле имамо старост пацијента, пол и присуство или одсуство хроничног опструктивног синдрома плућа (ХОБП), морали би да применимо логистичку регресију. Ево како изгледа једначина бинарне логистичке регресије:

$$y = b_0 + x_1 * b_1 + x_2 * b_2 + x_3 * b_3 + x_4 * b_4$$

где је: y – природан логаритам шанси једне од вредности зависне варијабле, $\ln \frac{p}{1-p}$, b_0 – природан логаритам шанси („odds“-а) ако нема утицаја предиктора, x_1 – присуство или одсуство лека В у терапији, b_1 – природни логаритам односа шанси да ће пацијент бити излечен ако прима лек В у односу ако га не би примао, x_2 – старост пацијента, b_2 – природни логаритам односа шанси да ће пацијент бити излечен ако се старост повећа за једну годину, x_3 – пол пацијента (означен са 1 – мушки, и 0 – женски), b_3 – природни логаритам односа шанси да ће пацијент бити излечен ако је мушког пола у односу на женски пол, x_4 – присуство или одсуство НОВР-а, b_4 – природни логаритам односа шанси да ће пацијент бити излечен ако има НОВР, у односу на ситуацију ако не би имао НОВР.

Пошто се густина вероватноће појединих вредности зависне варијабле дистрибуира по Бернулијевој функцији, која је специјални облик биномне дистрибуције, а једначина логистичке регресије је канонична форма Бернулијеве дистрибуције, коефицијенти логистичке регресије се директно израчунавају из Бернулијеве дистрибуције. Статистички програми обављају тај посао за нас, дајући нам готове резултате које је потребно протумачити.

Да би могли да тумачимо, односно користимо резултате логистичке регресије, потребно је да буду испуњени одређени услови:

1. зависна варијабла мора бити категоријска, и то бинарна, што значи да има само две могуће вредности (у нашем примеру из претходних редова, излечен или није излечен);

2. све опсервације, тј. мерења вредности варијабли морају бити независна једна од других, тј. не могу се користити поновљена мерења на истим пацијентима;
3. не могу се користити истовремено предиктори који су међусобно у корелацији, што се назива колинеарност. Постојање колинеарности се проверава израчунавањем фактора инфлације варијабилности (енгл. „variation inflation factor“ – VIF) који ни за једну од варијабли не сме бити већи од 10;
4. у опсервираним подацима које смо прикупили студијом не би смело да буде екстремних случајева, тј. пацијената са екстремним вредностима варијабли. Екстремне случајеве откривамо израчунавањем Кукове дистанце (говори о томе колико се мења процена параметара логистичке регресије после уклањања екстремног случаја). Ако је Кукова дистанца за неког пацијента из базе података коју смо скупили студијом већа од количника 4/број пацијената, онда се такав пацијент сматра екстремним случајем, и треба га елиминисати приликом проналажења оптималног модела бинарне логистичке регресије;
5. мора постојати линеарна веза између свих предиктора посебно и природног логаритма шанси (енгл. „odds“) да једна од две вредности зависне варијабле буде присутна код пацијента. Постојање ове линеарне везе се проверава Бокс-Тидвеловом трансформацијом предиктора, која се састоји у множењу вредности предиктора са природним логаритмом тог истог предиктора. Тако трансформисани предиктори се заједно са нетрансформисаним уводе у модел логистичке регресије, и затим се прати да ли трансформисани предиктори значајно утичу на зависну варијаблу – ако то није случај, онда је услов линеарности испуњен.
6. број пацијената у нашој студији мора бити довољан, а то значи да по једној независној или збуњујућој варијабли укљученој у модел мора имати најмање 10 пацијената.

Када се гради модел бинарне логистичке регресије, често се слично као код мултипле линеарне регресије у одабиру модела користе аутоматске опције које имају статистички програми, попут „брисања уназад“ (енгл. „backward deletion“, тј. после уношења свих варијабли избацује се једна по једна и прати како то утиче на модел) или постепеног уношења једне по једне варијабле, ако свака следећа побољшава модел (енгл. „forward conditional“). Када најзад дођемо до

оптималног модела тј. једначине бинарне логистичке регресије, преостаје да протумачимо резултате.

Најпре треба протумачити Омнибус тест коефицијената нашег модела који укључује више предиктора. Омнибус тест испитује да ли се увођењем предиктора у модел значајно побољшава његов квалитет у односу на базални модел који има само константу b0. Уколико омнибус тест покаже да је вероватноћа нулте хипотезе (да увођење параметара не побољшава модел) мања од 0.05, онда то значи да модел са параметрима може даље да се тумачи, тј. има потребан квалитет.

Потом треба утврдити колике су вредности Кокс и Снел R^2, и Нагелкерке R^2. Обе вредности нам говоре који део варијабилности зависне варијабле објашњава модел логистичке регресије. Што су ове вредности ближе јединици, модел је бољи, јер објашњава већи део варијабилности зависне варијабле. Није одређена нека гранична вредност коефицијента R^2, испод које би се модел сматрао исувише лошим, тако да је тумачење само релативно.

Хосмер - Лемешоу тест проверава колико је добијени модел одговарајући за опсервиране податке, тј. колико их добро описује. Ако је вероватноћа нулте хипотезе овог теста већа од 0.05, модел довољно добро описује опсервиране податке, тј. не разликују се предвиђене од опсервираних вредности у значајној мери.

Најважнији део резултата модела бинарне логистичке регресије је процена значајности утицаја појединих предиктора на зависну варијаблу, која се састоји у процени значајности коефицијената „b“ сваког од предиктора. Статистички програм обично прикаже коефицијенте „b“, али и њихове антилогаритме, означене са „exp(b)“, који уствари представљају односе шанси („odds ratio“) да се догоди одређена вредност зависне варијабле (у нашем примеру излечење болесника) када предиктор има своју опсервирану вредност. На пример, ако је exp(b) за примену антибиотика Б 2.5, то значи да особа која прими антибиотик Б има 2.5 пута већу шансу да се излечи од особе која не прима антибиотик. Да би вредност exp(b) била значајна, њена „p“ вредност (вероватноћа нулте хипотезе, да нема значаја) мора бити мања од 0.05, а интервал поверења не сме захватити јединицу (нпр. за вредност 2.5 прихватиљиво је ако је интервал поверења 1.2 – 4.6, али није прихватиљиво ако је интервал поверења 0.8 – 4.6.

Најзад, после изградње модела логистичке регресије који има задовољавајуће карактеристике и тумачења утицаја појединих предиктора на зависну варијаблу, може се испитати и да ли неку предиктори делују синергистички или не. У изградњу новог модела се може убацити комбинација два предиктора, па уколико је утицај

комбинације на зависну варијаблу изразитији од утицаја сваког појединачног предиктора (тј. exp(b) комбинације је већи уколико су exp(b) предиктора били већи од јединице, а мањи уколико су exp(b) предиктора били мањи од јединице), може се закључити да постоји синергизам, односно да комбинација предиктора значајније утиче на зависну варијаблу од простог збира та два предиктора. Ако пронађемо синергизам, онда треба покушати да се објасни његова биолошка основа, тј, механизам.

СПЕЦИЈАЛНИ ДЕО

Специјални део клиничке фармакологије се односи на лечење појединих обољења и стања. У овој књизи биће изнети детаљи о лечењу само оних обољења и стања код којих је за исход важно добро познавање фармакодинамике и фармакокинетике лекова који се прописују, њихових међусобних интеракција и озбиљних нежељених дејстава. Две су врсте терапијских области у којима је експертиза клиничког фармаколога од пресудног значаја за исход: обољења и стања са високом смртношћу у случају неадекватне медикаментозне терапије (нпр. сепса), и ситуације када је неопходно примењивати лекове са уском терапијском ширином (нпр. антиепилептици, антиаритмици, антикоагуланси, итд.). У првом случају кључно је добро изабрати лек, а у другом прецизно дозирати и избећи бројне факторе који могу довести до настанка нежељених дејстава, токсичности или неповољних интеракција са другим лековима, храном или придруженим обољењима.

ЛЕЧЕЊЕ ПРЕТКОМОРСКИХ АРИТМИЈА

Преткоморске аритмије обухватају синусну тахикардију и брадикардију, преткоморске екстрасистоле, преткоморску тахикардију, преткоморско лепршање и фибрилацију. Пректоморске екстрасистоле обично немају хемодинамске последице, па их није потребно посебно сузбијати. Свим пацијентима код којих се намерава предузети покушај прекида претко-

морских аритмија лековима треба дати кисеоник, треба им увести периферни венски катетер и прикључити континуирами ЕКГ мониторинг.

Код ***пароксизмалне суправентрикуларне тахикардије*** треба прво покушати Валсалвин маневар или масажу каротидног синуса током 10 секунди (непосредно испопд угла мандибуле), па ако не успе применити аденозин или верапамил (или дилтиазем). **Аденозин** је безбеднија опција, и треба га применити интравенски, као болус инјекцију од 6 mg, која се може поновити после тридесетак секунди. Инјекцију аденозина од 6 mg примењујемо брзо интравенски, у року од 3 секунде, а затим венску канилу и вену "проперемо" са 20 ml физиолошког раствора. Ако то није довољно да се прекине тахикардија, онда треба дати још 12 мг аденозина. Аденозин доводи до привременог А-В блока високог степена, што може бити врло непријатно пацијентима који га приме, али трајних и озбиљних последица обично нема. Понекада аденозин може изазвати краткотрајну синусну тахикардију или блок. Неки пацијенти добију осећај нелагодности у грудима и црвенило главе и врата, али то нема последица. Аденозин *не би требало да се примењује* ако пацијент има Волф–Паркинсон–Вајтов синдром и атријалну фибрилацију, јер се скраћује рефрактерни период акцесорног пута што доводи до брзог провођења импулса у коморе и настанка опасних коморских тахикардија. **Верапамил** и дилтиазем су блокатори канала за калцијум који такође могу ефикасно прекинути суправентрикуларну тахикардију. Верапамил се примењује у виду споре интравенске инјекције од 2 до 5 mg; инјекција се може поновити после 30 минута, ако не дође до прекида тахикардије. Дилтиазем се примењује орално, 30 mg на 8 сати. Верапамил је мање безбедан од аденозина, јер понекада (посебно код деце) може довести до застоја срца или тешке хипотензије. У последње време се уместо верапамила и дилтиазема са успехом примењује нови краткоделујући блокатор канала за калцијум **етрипамил** у форми назалног спреја. У случају да пароксизмална суправентрикуларна тахикардија не реагује на све наведене методе, а пацијент је хемодинамски нестабилан, примењује се директна кардиоверзија.

Када се епизоде пароксизмалне суправентрикуларне тахикардије понављају често, може се применити **профилакса** са бета блокаторима или дугоделујућим блокаторима канала за калцијум. У случајевима који не реагују добро на профилаксу спроводи се катетерска аблација аберантних путева за спровођење импулса деполаризације.

Синусна брадикардија представља појаву регуларног ритма срца са учесталошћу откуцаја мањом од 60 на минут. Ако пацијент нема симптоме, лечење није потребно. Ако постоји хемодинамска нестабилност, тада треба предузети одговарајуће мере. Прво треба уклонити лекове (ако их је пацијент примао) који делују негативно хронотропно (нпр. бета-блокаторе, блокаторе канала за калцијум, кардиотонике, мускаринске агонисте). Затим треба применити **атропин сулфат** интравенски: прво дозу од 0.6 мг, а затим на 5 минута по 0.5 мг, све до максимално 3 мг. Ако се брадикардија не може решити применом атропина, привремено се могу

применити норадреналин или допамин у континуирној инфузији, а трајно решење представља уградња пејсмејкера.

Код пацијената са ***стабилним лепршањем или фибрилацијом преткомора*** довољно је само спровести профилаксу тромбозе у преткоморама и контролисати фреквенцију комора. Да ли је неопходна примена антикоагуланаса код стабилне атријалне фибрилације у пацијената без тешке митралне стенозе или без механичке валвуле процењује се помоћу скора CHA2DS2: ако је вредност већа од нуле код мушкараца и јединице код жена, најчешће се препоручује доживотна примена оралних антикоагуланаса, под условом да пацијент нема истовремено висок ризик од крварења, који се процењује HAS-BLED скором (ако је овај скор 3 или више, ризик од озбиљног крварења је 5.9% или више на годишњем нивоу, па треба избећи антикоагулансе). Профилакса тромбозе се спроводи применом нових оралних антикоагуланаса (ривароксабан, апиксабан, едоксабан или дабигатран) или антагониста витамина К (најчешће варфарин или аценокумарол), који се дозирају на основу циљне вредности ИНР-а (2 - 3). Фреквенција коморских контракција се регулише контролисањем проласка импулса кроз А – В чвор: лекови првог избора за ову индикацију су селективни бета 1 блокатори и блокатори канала за калцијум, а лек другог избора је кардиотоник дигоксин. Доза метопролола за ову индикацију је 50 мг на 12 сати, орално, доза дилтиазема 30 мг на 8 сати, орално, а доза дигоксина 0.25 мг на 6 сати, орално, током 24 сата, потом 0.25 мг дневно (после 5 дана примене лека правити паузу од 2 дана).

Ако су фибрилација или лепршање преткомора настали ***нагло***, код особа млађих од 65 година, или ако је стање пацијента хемодинамски нестабилно, тада се може извршити ***кардиоверзија***, тј. враћање на синусни ритам. Кардиоверзија се може урадити помоћу дефибрилатора или помоћу примене **амјодарона**. Уместо амјодарона могућа је примена антикоагуланаса из групе Ic (флекаинид или пропафенон), али само код пацијената без сктруктурног обољења комора срца, јер код њих флекаинид може изазвати коморску аритмију и коморску фибрилацију.

ЛЕЧЕЊЕ КОМОРСКИХ АРИТМИЈА

Коморске екстрасистоле се могу јавити код особа са здравим миокардом, али и код особа са неким видом миокардиопатије. Саме по себи коморске екстрасистоле не захтевају лечење антиаритмицима; уколико међутим пацијент има миокардиопатију, учестале симптоме и смањену ејекциону фракцију због екстрасистола, може се применити бета блокатор или блокатор канала за калцијум са дејством на срце (верапамил или

дилтиазем). Алтернатива примени антиаритмика код симптоматских коморских екстрасистола је катетерска аблација аритмогеног фокуса или аберантног спроводног пута.

С друге стране, ***коморску тахикардију*** увек морамо лечити, јер она лако може прећи у фибрилацију и довести до застоја срца. Пошто је показано у клиничким студијама да антиаритмици, иако могу смањити симптоматологију, не побољшавају преживљавање, коморске тахикардије се лече најпре имплантацијом кардиовертер-дефибрилатора или поступком катетерске аблације. Антиаритмици представљају пратећу терапију; у првој линији се примењују бета-блокатори, а у другој се бета блокатор комбинује са амјодароном.

Уколико је пацијент са коморском тахикардијом хемодинамски нестабилан (јако хипотензиван) неопходно је **прекинути тахикардију** што пре. Најпре пацијента треба седирати, применити бета блокатор и оптимизовати дотадашњу кардиолошку терапију (нпр. ако пацијент има и инсуфицијенцију миокарда или коронарну болест); уколико такав приступ не доведе до прекида коморске тахикардије, у терапију се додаје амјодарон парентералним путем или ајмалин. Пацијенте који су рефрактерни на поменуту терапију треба увести у општи анестезију и спровести акутну катетерску аблацију, са или без хемодинамске потпоре помоћу аортне балон пумпе.

Посебан вид коморске тахикардије је **торсада** ("torsades des pointes"), која има полиморфне QRS комплексе са продуженим QT интервалом. Ова аритмија се обично јавља као последица токсичног дејства лекова на миокард или код електролитних поремећаја. Торсада се може прекинути применом магнезијум сулфата интравенски. Код одраслих особа треба применити 1-2 g магнезијум сулфата (8 mM Mg^{2+}) интравенски током 15 минута. Ова доза се може поновити још једном после 30 минута, ако није било позитивног одговора на терапију. Када се $MgSO_4$ користи као интравенска инјекција, концентрација не сме бити већа од 20%, а инјекција мора трајати најмање 10 минута. Ако се примењује као интравенска инфузија, концентрација не сме бити већа од 100 мг/мл, а инфузија треба да траје 2-4 сата. Било да се лек даје као интравенска инјекција или инфузија, брзина примене лека не сме бити већа од 150 мг/мин.

После акутне корекције коморске тахикардије, остаје питање ***превенције нових напада***. Ако је поред појава тахикардије код пацијента смањена контрактилна функција миокарда (ејекциона фракција леве коморе је мања од 40%), онда је најбоље пацијенту трајно имплантирати **кардиовертер-дефибрилатор**, јер су студије показале да то смањује смртност. Ако је контрактилна функција миокарда добра, онда је право решење за пацијента хронична примена **селективних бета 1 блокатора**, који смањују смртност таквих пацијената. Код пацијената код којих се тахикардије повремено јављају и поред примене бета блокатора, може се са успехом применити **амјодарон**, који добро контролише симптоме, али не смањује смртност.

ЛЕЧЕЊЕ ПОРЕМЕЋАЈА РИТМА ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

После инфаркта миокарда скоро 90% пацијената има неки поремећај ритма. Најчешћи поремећаји су **коморске екстрасистоле и синусна тахикардија**. Ни коморске екстрасистоле, уколико их има мање од 10 на сат, ни синусна тахикардија не захтевају примену лекова; довољно је само да се коригују евентуални поремећаји хомеостазе електролита или метаболички поремећаји, а увек ће пацијенту добро чинити терапија кисеоником и остваривање адекватног биланса течности. Ако је пак број екстрасистола већи од 10 на минут, и ако се јави бар једна епизода коморске тахикардије без обзира на трајање, треба укључити антиаритмике. Могуће је применити бета блокатор, а у тежим случајевима треба прибећи амјодарону.

Ако се после инфаркта миокарда појави **коморска тахикардија** (то се дешава у око половине пацијената, и то највише у прва 24 сата) и ако она траје дуже од 30 секунди, треба применити антиаритмик, јер је ризик од преласка у коморску фибрилацију велики. Лек избора у овој ситуацији је **лидокаин** интравенски, у почетној болус-ињекцији од 1 мг/кг, после које примењујемо инфузију брзином од 1-4 мг/мин. Код око 5-10% пацијената коморска тахикардија ће прећи у коморску фибрилацију. Тада морамо хитно урадити дефибрилацију, а потом применити амјодарон, болус ињекцију од 300 мг. У последње време се код пацијената са рекурентним коморским тахикардијама после инфаркта миокарда имплантира кардиовертер-дефибрилатор, што је довело до значајног смањења смртности.

Код око 15% пацијената после инфаркта миокарда јавља се тзв. **убрзани идиовентрикуларни ритам:** предводник срчаног ритма је негде у коморама, али је фреквенција рада срца слична нормалној (од 60 до 150 на минут), тако да пацијент нема хемодинамске поремећаје. Овакав вид аритмије обично спонтано пролази, и не захтева примену лекова.

У 10 до 15% пацијената са инфарктом миокарда јавиће се преткоморска фибрилација (посебно код великих инфаркта предњег зида) или пароксизмална преткоморска тахикардија. У случају **атријалне фибрилације** треба применити **бета-блокатор или блокатор канала за калцијум**, како би се смањила фреквенција рада комора. Ако је настала **пароксизмална преткоморска тахикардија**, она се прекида брзом (током 3 секунде) интравенском ињекцијом 6-12 мг **аденозина**. Уместо аденозина, са мањим успехом се могу применити верапамил или пропранолол.

Код око 40% пацијената са инфарктом дијафрагмалног зида леве коморе настаје **синусна брадикардија**. Она се лечи само ако пацијент има симптоме, и то атропин-сулфатом, 0.5 мг интравенски.

Ако се после инфаркта миокарда јави **атрио-вентрикуларни блок** првог степена или другог степена типа Векенбахове периодике (Мобиц 1 тип – PQ-интервал се постепено продужава из циклуса у циклус, до изостанка QRS комплекса) пацијента треба лечити само ако има симптоме. Лек избора је интравенска инјекција атропин-сулфата. АВ блок типа Мобиц 2 или трећег степена захтева примену пејсмејкера.

ЛЕЧЕЊЕ СИНУСНЕ БРАДИКАРДИЈЕ ЛЕКОВИМА

Брадикардија се дефинише као фреквенција срца мања од 50 откуцаја у минути када пацијент мирује. Осим успореног ритма, ЕКГ налаз код ових пацијената изгледа нормално. Симптоми се јављају само код једног дела пацијената. Пацијент може осећати вртоглавицу, бол у грудима, недостатак ваздуха, а понекада се јавља и синкопа (губитак свести).

Код синусна брадикардије лекови се примењују само ако пацијент има симптоме. Лек избора за лечење брадикардије је **атропин сулфат**. Атропин сулфат се примењује интравенски или преко ендотрахеалног тубуса (ако није могуће обезбедити венски пут), у дози од 0.5 до 1 мг код одраслих. Ако се после прве дозе брадикардија не повуче, на 3 до 5 минута се могу применити још две дозе од 1 мг, до **укупно 3 мг (0.04 мг/кг)**. Код деце, појединачна доза атропин сулфата је **0.02 мг/кг**.

Некада се у лечењу брадикардије примењивао изопреналин, неселективни агониста бета рецептора, али је таква пракса напуштена, због проаритмогеног дејства овог лека. Уколико пацијент не реагује на атропин, примењује се привремени пејсмејкер.

ЛЕЧЕЊЕ КОМОРСКЕ ТАХИКАРДИЈЕ "TORSADE DES POINTES"

Коморска тахикардија "Torsade de pointes", или колоквијално "торсада" је врста полиморфне коморске тахикардије код које се амплитуде и облици иргуларних QRS комплекса постепено мењају и осцилирају око изоелектричне тачке. Торсада обично настаје код особа код којих је QT-интервал продужен преко 450 милисекунди; она може и спонтано престати, али понекад прелази у коморску фибрилацију.

Пошто је код торсаде продужен QT-интервал, контраиндикована је примена антиаритмика који продужавају овај интервал за лечење торсаде, јер могу убрзати прелазак у фибрилацију. То заправо значи да је **контраиндикована примена антиаритмика IA групе** (хинидин, прокаинамид, дизопирамид) код пацијената са торсадом.

Уколико спонтано не престане, торсада се може прекинути применом лекова. Пре свега треба кориговати електролитске поремећаје који

доприносе настанку торсаде: хипокалемију и хипомагнезијемију. Лек избора за прекид торсаде је **магнезијум сулфат**, примењен као интравенска болус ињекција у дози од 2 грама. Уколико торсада не престане после прве ињекције, може се поновити иста доза после 5-15 минута. Потом треба пацијенту укључити континуирану инфузију магнезијум сулфата у дози 3-20 мг/мин, и одржавати је 7-48 сати, све док се QT-интервал не скрати испод 500 милисекунди.

Код неких пацијената са стеченим дугим QT-интервалом торсада настаје због брадикардије, која доприноси додатном продужењу QT-интервала. Таквим пацијентима се може помоћи применом бета-агонисте изопреналина (почетна интравенска доза 0.02 – 0.06 мг), који ће убрзати рад срца и скратити QT-интервал, а тиме и довести до прекида торсаде. То није случај код пацијената са урођеним дугим QT-интервалом: њима би примена изопреналина само погоршала стање, па се користи управо супротна терапија – краткоделујући бета-блокатор есмолол (почетна интравенска доза од 0.5 мг/кг током једног минута, а затим интравенска инфузија 0.05 мг/кг/мин током наредна 4 минута).

У случају да лекови не могу да прекину торсаду, са успехом се примењује **привремени трансвенозни давалац ритма**, који при фреквенцији од око 100/мин довољно скрати QT-интервал да се торсада прекине.

Торсада се може **спречавати** на различите начине код пацијената са урођеним и стеченим дугим QT-интервалом. Код пацијената са урођеним дугим QT-интервалом који немају брадикардију, лекови избора за превенцију торсаде су **бета-блокатори** (најчешће се још увек користи пропранолол). Код осталих пацијената са урођеним дугим QT-интервалом и брадикардијом или код пацијената са стеченим дугим QT-интервалом примена лекова за превенцију торсаде није ефикасна. Код честих напада торсаде који угрожавају живот, таквим пацијентима треба имплантирати стални давалац ритма или кардиовертер-дефибрилатор.

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА И ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИАРИТМИКА

Антиаритмици су лекови са уском терапијском ширином, што значи да је распон између минималне ефикасне и минималне токсичне дозе веома мали. С друге стране, пошто делују на ритам срца, појачање или слабљење њиховог ефекта услед варијација концентрација у крви или уплитања других лекова у механизам њиховог дејства може имати озбиљне последице по пацијента у смислу настанка хемодинамске нестабилности, или чак престанка рада срца. Због ових разлога лекари треба добро да познају интеракције и нежељена дејства антиаритмика, како би могли да

их избегну, или бар на време уоче и предузму корекцију терапијског режима.

Хинидин повећава концентрацију дигоксина у серуму, па се доза дигоксина мора смањити, да би се избегли његови токсични ефекти. Хинидин не треба давати заједно са антиаритмицима амјодароном или флекаинидом, антибиотиком моксифлоксацином, као и са антипсихотиком пимозидом, јер се повећава ризик од настанка нових коморских аритмија. Хинидин инхибира изоформу цитохрома CYP2D6, па ако се примени истовремено са пропранололом, повећава његову концентрацију у плазми, што захтева смањење дозе пропранолола за 50%. С друге стране, антигљивични лек итраконазол је снажан инхибитор CYP3A4, па успорава метабилизам хинидина у толикој мери да се изложеност ткива том леку повећава преко два пута; и овде је решење у смањењу дозе, овога пута хинидина, за 50%.

Прокаинамид не треба давати заједно са амјодароном јер се повећава ризик од нових коморских аритмија; такође, ако се прокаинамид комбинује са другим антиаритмицима (укључујући бета-блокаторе), појачава се његово депресивно дејство на миокард. Треба избегавати истовремену примену прокаинамида са хинолонским антибиотицима моксифлоксацином и левофлоксацином (инхибирају тубуларну секрецију прокаинамида и повећавају његову концентрацију у крви), са трицикличим антидепресивима, са антипсихотицима (амисулпирид, пимозид, сертиндол), са 5-XT_3 блокаторима или са антимускаринским лековима, јер се повећава ризик од настанка нових коморских аритмија.

Дизопирамид се не примењује заједно са амјодароном јер се повећава ризик од нових коморских аритмија; такође, ако се дизопирамид комбинује са другим антиаритмицима (укључујући бета-блокаторе), појачава се његово депресивно дејство на миокард. Треба избегавати истовремену примену дизопирамида са хинолонским антибиотицима моксифлоксацином и левофлоксацином, са трицикличим антидепресивима, и са антипсихотицима (амисулпирид, пимозид, сертиндол), јер се повећава ризик од настанка нових коморских аритмија. Примена истовремено са антимускаринским лековима (антихистаминици прве грнерације, трициклични антидепресиви) такође није препоручива, јер се појачава антихолинергичко нежељено дејство дизопирамида. Инхибитори цитохрома у јетри, макролидни антибиотици и имидазолски антигљивични лекови, повећавају концентрацију дизопирамида у плазми.

Дејство лидокаина антагонизује хипокалемија коју изазивају дуретици Хенлеове петље и тиазидни диуретици. Лидокаин не треба давати заједно са другим антиаритмицима (укључујући бета-блокаторе), јер се појачава депресија миокарда. Антидепресив флувоксамин и антиаритмик амјодарон инхибирају цитохроме на којима се метаболише лидокаин у јетри, па повишавају његову концентрацију у крви и дејство на миокард. Треба избегавати истовремену примену лидокаина са антибиотицима квинупристином и далфопристином, са антипсихотицима, са

трицикличним антидепресивима или са 5-XT_3 блокаторима јер се повећава ризик од настанка нових коморских аритмија.

Мексилетин се метаболише преко CYP2D6 и CYP1A2 изоензима, тако да његову елиминацију могу да успоре инхибитори ових цитохрома, а посебно селективни блокатор преузимања серотонина флувоксамин. Мексилетин такође може да повиси концентрацију у плазми теофилина и кофеина.

Флуоксетин, дулоксетин и пароксетин (антидепресиви) и амјодарон повећавају концентрацију флекаинида и пропафенона у плазми јер инхибирају цитохром CYP2D6. Флекаинид или пропафенон не треба давати заједно са бета-блокаторима или са блокаторима канала за калцијум, јер се појачава депресија миокарда. Антипсихотици и 5-XT_3 блокатори примењени заједно са пропафеноном повећавају ризик од настанка нових коморских аритмија.

Алфа-блокатори појачавају хипотензивни ефекат бета блокатора. Треба избегавати комбиновање бета-блокатора са другим антиаритмицима, јер може доћи до депресије миокарда или провокације коморских аритмија. Посебно је штетно комбиновати бета-блокаторе и блокаторе канала за калцијум, јер настају тешка брадикардија и хипотензија. Бета-блокатори могу да прикрију знаке хипогликемије код пацијената који примају лекове против дијабетеса. Инхибиција цитохрома CYP2D6 коју стварају антидепресиви флуоксетин, дулоксетин и пароксетин повишава концентрацију бета блокатора у крви и појачава њихове хемодинамске ефекте (брадикардија и хипотензија).

Верапамил, котримоксазол, хидрохлортиазид, триамтерен и кетоконазол повећавају концентрацију дофетилида у плазми за око 50% (зато што инхибирају тубуларну секрецију дофетилида), па код истовремене примене може доћи до нових аритмија.

Амјодарон не треба комбиновати са другим антиаритмицима, сем у изузетним ситуацијама, јер долази до појачања депресивног дејства на миокард или настанка нових аритмија. Амјодарон и дронедарон су инхибитори цитохрома CYP3A4 и CYP2C9, као и ефлуксне пумпе гликопротеина П, па повећавају концентрацију у крви, а тиме и ефекат, варфарина, статина, циклоспорина и дигоксина. Када се амјодарон примењује истовремено са макролидним антибиотицима, котримоксазолом, антипсихотицима, антидепресивима или хинолонима, повећава се ризик од настанка нових аритмија. Амјодарон инхибира метаболизам оралних антикоагуланаса.

Верапамил и дилтиазем су инхибитори цитохрома CYP3A4, тако да повећавају концентрацију у крви статина, ако се истовремено користе. С друге стране, индуктори цитохрома CYP3A4, рифампицин, кантарион, фенобарбитал и карбамазепин могу убрзати метаболизам верапамила, и смањити његову концентрацију у крви, а тиме и ефекат.

Сви лекови који су снажни инхибитори цитохрома CYP3A4 доводе до успорења елиминације и нагомилавања у организму антиангинозних

лекова ранолазина и ивабрадина. У групу снажних инхибитора цитохрома CYP3A4 спадају од антиаритмика, као што је већ поменуто, амјодарон, дронедарон, верапамил и дилтиазем.

ЛЕЧЕЊЕ ПРЕХИПЕРТЕНЗИЈЕ И ХИПЕРТЕНЗИЈЕ ПРВОГ СТЕПЕНА

Хипертензија се на основу висине крвног притиска измереног у ординацији лекара данас дели на 3 категорије: **прехипертензија или високо-нормални** притисак (систолни притисак 130 до 139 mm живиног стуба, дијастолни 85 до 89 mm живиног стуба), **стадијум 1** (систолни притисак 140 до 159 mm живиног стуба, дијастолни 90 до 99 mm живиног стуба) и **стадијум 2** (систолни притисак > 160 mm живиног стуба, дијастолни > 100 mm живиног стуба). Мада је есенцијална хипертензија далеко најчешћа клиничка форма, пре него што започнемо са лечењем пацијента треба спровести пакет дијагностичких тестова који могу открити специфичне узроке хипертензије, ако постоје. Откриће узрока хипертензије омогућава каузално лечење (на пример, уколико је хипертензија узрокована полицитемијом, лечење се фокусира на смањење полицитемије, што ће довести и до нормаллизације крвног притиска). Основни пакет дијагностичких тестова који треба спровести код сваког пацијента коме се дијагностикује хипертензија обухвата: мерење у серуму натријума, калијума, гликемије, креатинина, холестерола и триглицерида, одређивање крвне слике, преглед седимента урина, ултразвучни преглед срца, бубрежних артерија и каротидних артерија, и преглед очног дна. Уколико сви ови тестови дају негативне резултате, хипертензија се може означити као есенцијална и започети са лечењем. У лечењу прехипертензије и хипертензије првог степена користимо промену начина живота и лекове.

Промена начина живота обухвата следеће мере: (1) прекинути уживање дувана; (2) смањити унос соли на мање од 4 грама дневно, што значи бирати храну без додате соли, избегавати индустријске супе, сухомеснате производе, слане грицкалице и не досољавати храну (смањење соли смањује систолни притисак за око 5 мм живиног стуба); (3) прећи на исхрану поврћем, воћем, месом коме је одстрањена масноћа, рибом, маслиновим уљем и млечним производима са мало масноће; (4) смањити или сасвим елиминисати унос алкохола (смањује се систолни притисак за око 4мм живиног стуба); (5) увести обавезну умерену физичку активност од 30 минута сваког дана, али не кроз подизање терета (систолни притисак се смањује за око 7, а дијастолни за око 5 мм живиног стуба); (6) смањити обим струка на мање од 94 цм код мушкараца, и мање од 80 цм код жена, смањити индекс телесне масе испод 25 кг/м^2 (смањење телесне тежине за 10 кг смањује систолни притисак за 6-10 мм живиног стуба). Пацијент треба

да неколико месеци спроводи ове нефармаколошке мере, па тек онда може да се одлучи да ли је узимање антихипертензива неопходно.

За лечење прехипертензије и хипертензије првог степена користе се следеће групе антихипертензива: диуретици, бета-блокатори, инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима и блокатори канала за калцијум. Антихипертензиви са централним дејством, алфа-блокатори, блокатори рецептора за алдостерон (спиронолактон, еплеренон, езаксеренон и финеренон) и директни вазодилататори се користе углавном за лечење хипертензије другог степена.

Тиазидне диуретике одлукују добра апсорпција из дигестивног тракта и дуготрајно дејство. Посебно су корисни код реналних обољења умерене тежине. У почетку они смањују васкуларни волумен, али се то убрзо компензује дејством ангиотензина, па ступа на сцену директни вазодилататорни ефекат. Делотворни су у мањим дозама од оних које се користе за лечење едема. Тиазидни диуретици су лекови првог избора за већину пацијената.

Диуретици Хенлеове петље имају краткотрајно и превише интензивно дејство, тако да нису погодни за лечење хипертензије првог степена или прехипертензије. Код примене ових лекова поремећаји електролита у организму (хипокалемија, хипонатремија) су знатно израженији него код примене малих доза тиазидних диуретика, па је често неопходна корекција. Има основе примењивати их само ако пацијент има одмаклу инсуфицијенцију бубрега, јер тада тиазидни диуретици слабије делују.

Бета-блокатори делују хипотензивно само код особа са повишеним притиском. У први мах смањују минутни волумен, али касније је ефекат заснован на смањењу секреције ренина. Повишавају серумске триглицериде и снижавају HDL, што им не иде у прилог. Осим тога, могу довести до хипергликемије, седације, импотенције, депресије и бронхоконстрикције (ово последње само код особе са астмом или хроничном опструктивном болешћу плућа). С обзиром да се са успехом користе у лечењу срчане инсуфицијенције са смањеном ејекционом фракцијом, згодно је употребити их код пацијената који имају и хипертензију, и срчану инсуфицијенцију; међутим, код таквих пацијената дозирање бета блокатора у почетку мора бити веома постепено, почев од најмањих доза, све док се не дође до минималне дозе која помаже за оба поменута стања, а не доводи до погоршања срчане инсуфицијенције због негативног инотропног дејства. С друге стране, бета блокаторе више **не треба** користити код пацијената који имају срчану инсуфицијенцију **са очуваном** ејекционом фракцијом, јер не само да не помажу, већ могу и погоршати стање болесника.

Од ***блокатора канала за калцијум*** за лечење прехипертензије и хипертензије првог степена највише се користе дихидропиридини (нифедипин и амлодипин), који изазивају вазодилатацију. Верапамил и дилтиазем и смањују минутни волумен и доводе до вазодилатације, што није згодно код особа са инсуфицијенцијом срца, јер може доћи до деком-

пензације и AV-блока после примене ових лекова. Недавна анализа база података са више десетина хиљада пацијената је указала да је примена верапамила или дилтиазема код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом и очуваном ејекционом фракцијом повезана са већим ризиком од смртног исхода (однос хазарда 1.21 у односу на коришћење бета-блокатора).

Инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима (АСЕ-инхибитори) имају јединствену предност над осталим антихипертензивима у томе што успоравају губитак функције бубрега код болесника са хроничним обољењем бубрега. Међутим, треба их пажљиво примењивати код болесника са смањеним интраваскуларним волуменом и сужењем реналних артерија, јер моги провоцирати настанак акутне бубрежне инсуфицијенције. Ови лекови су посебно индиковани код дијабетичара са хипертензијом, јер успоравају развој нефропатије. Један број болесника који користе ове лекове развије упоран суви кашаљ, који омета нормално функционисање особе. У тим случајевима се пацијенту могу прописати блокатори рецептора за ангиотензин, који имају исте корисне ефекте као АСЕ-инхибитори, а не изазивају суви кашаљ. Пошто су још и нека друга нежељена дејства мање заступљена када се примењују блокатори рецептора за ангиотензин (ангиоедем, панкреатитис и гастроинтестинално крварење), преовлађује мишљење да у првој линији лечења есенцијалне хипертензије треба кренути са блокаторима рецетора за ангиотензин, а не са АСЕ-инхибиторима. Последњих година у терапију је уведена комбинација блокатора рецептора за ангиотензин **валсартана** и инхибитора неприлизина **сакубитрила** (неприлизин је ендопептидаза која нормално разграђује вазоактивне пептиде брадикинин, адреномедулин и натриуретичке пептиде). Однос молекула валсартана и сакубитрила у овој фиксној комбинацији је 1:1 захваљујући процесу призводње у коме долази до ко-кристализације. Фиксна комбинација валсартана и сакубитрила се у литератури често скраћено означава са ARNi; препоручује се као први лек код пацијената са хипертензијом и хроничном срчаном инсуфицијенцијом код које је **смањена** ејекциона фракција.

Лечење прехипертензије и хипертензије првог степена започињемо по правилу ***једним леком***. Ефикасност тиазида, АЦЕ-инхибитора, блокатора ангиотензинских рецептора, бета блокатора и блокатора калцијумских канала је сасвим слична, тако да се одлучујемо за групу лекова на основу придружених болести и стања које пацијент можда има. У следећој табели наведен је оптималан избор антихипертензива према постојећим коморбидитетима.

Табела. Антихипертензиви који се препоручују код пацијената са хипертензијом и неким од коморбидитета.

Коморбидитет	Препоручени антихипетензиви
Коронарна болест	АСЕ инхибитори, блокатори рецептора за ангиотензин, бета блокатори, блокатори канала за калцијум

Хронична срчана инсуфицијенција са смањеном ејекционом фракцијом	Валсартан/сакубитрил, АСЕ инхибитори, блокатори рецептора за ангиотензин, бета блокатори, диуретици
Превенција можданог удара	АСЕ инхибитори, блокатори рецептора за ангиотензин, диуретици, блокатори канала за калцијум
Дијабетес тип 2	АСЕ инхибитори, блокатори рецептора за ангиотензин, диуретици, блокатори канала за калцијум
Хронична инсуфицијенција бубрега	АСЕ инхибитори, блокатори рецептора за ангиотензин, диуретици, блокатори канала за калцијум

Ако један лек не контролише хипертензију, треба додавати нове лекове "**корак по корак**". То значи да комбинујемо лекове са различитим механизмом дејства, и да полако титрирамо дозе (полазећи од најмање), идући по могућству не даље од субмаксималне дозе, ради минимизације нежељених ефеката.

Старе особе боље реагују на диуретике и дихидропиридинске блокаторе канала за калцијум, него на остале групе антихипертензива. Код њих треба избегавати бета блокаторе због склоности да изазову срчану инсуфицијенцију и AV-блок у срцу, као и АСЕ – инхибиторе, јер су они слабије делотворни у тој старосној групи.

У трудноћи и лактацији је ***контраиндикована*** примена АСЕ-инхибитора, блокатора рецептора за ангиотензин и комбинације валсартан/сакубитрил, јер ови лекови ремете раст и развој ткива, што значи да делују тератогено и да успоравају развој одојчета. Такође се бета блокатори могу примењивати само у првој половини трудноће; ако би се наставила њихова примена до краја трудноће, може доћи до превременог порођаја, деца се рађају мала за гестациону старост, и повећан је ризик од смртног исхода у перинаталном периоду. У трудноћи се могу слободно користити за лечење хипертензије нифедипин, метилдопа и хидралазин.

ЛЕЧЕЊЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ ДРУГОГ СТЕПЕНА И ХИПЕРТЕНЗИЈЕ РЕЗИСТЕНТНЕ НА ТЕРАПИЈУ

Када пацијент има хипертензију другог степена, лечење **одмах** треба започети са ***комбинацијом антихипертензива***, јер монотерапија

није ефикасна. Могу се међусобно комбиновати антихипертензиви из свих група које се користе у првој линији лечења, али никако не треба комбиновати лекове из исте групе, јер се тиме не повећава корисни ефекат (на пример, комбиновањем два АСЕ инхибитора се ништа не постиже, осим можда веће учесталости нежељених дејстава). Циљна вредност крвног притиска код већине пацијената треба да буде нешто испод 140/85 mm живиног стуба, а код дијабетичара, бубрежне инсуфицијенције или значајног кардиоваскуларног обољења око 130/80 mm живиног стуба.

Уколико комбинација од два антихипертензива не успе да снизи притисак до циљног нивоа, у следећем кораку треба направити комбинацију од **три лека**, поново комбинујући лекове из различитих група. Уколико ни ова комбинација од три лека у максимално дозвољеним дозама не успе да контролише хипертензију, тако да је крвни притисак изнад 140/90 mmHg, онда говоримо о **резистентној** хипертензији. Резистентна хипертензија се успешно лечи додавањем на постојећу терапију лека из групе блокатора рецептора за аледостерон (један од следећих лекова: спиронолактон, еплеренон, езаксеренон или финеренон). Сви поменути блокатори рецептора за алдостерон су у погледу ефикасности еквивалентни, и сви изазаивају хиперкалемију, али спиронолактон има додатна нежељена дејства која остали лекови немају: може изазвати импотенцију или гинекомастију зато што блокира ефекат 5-алфа редуктазе, ензима који претвара тестостерон у његов активни облик, дихидро-тестостерон. За најрезистентније форме хипертензије се као пети лек додаје неки од антихипертензива са централним дејством (алфаметилдопа или клонидин) или неки лек из групе директних вазодилататора (нпр. хидралазин). Пошто око 50% пацијената са резистентном хипертензијом има неки специфичан узрок хипертензије, после нормализације крвног притиска треба предузети интензивне мере да се додатним дијагностичким процедурама открије узрок, а затим и отклони узрочном терапијом.

Посебно треба напоменути да примена тиазидних диуретика повећава склоност ка настанку дијабетеса тип 2 или његовом погоршању, тако да те лекове треба избећи (уколико је могуће) код пацијената са ризиком за развој или погоршање дијабетеса. Такође, примена бета-блокатора код пацијената са дијабетесом тип 2 треба да буде опрезна, јер они могу маскирати знаке хипогликемије и тако довести до оштећења централног нервног система због одлагања корекције. Експлицитне контраиндикације за примену бета блокатора у лечењу хипертензије су постојање симптоматске брадикардије, AV-блок 2. или 3. степена, тешка форма бронхијалне астме и тешка форма оклузивне болести периферних артерија (укључујући и Рејноов синдром).

ЛЕЧЕЊЕ ХИПЕРТЕНЗИВНЕ КРИЗЕ

Под хипертензивном кризом се подразумева нагли пораст крвног притиска изнад 180/120 мм живиног стуба. Хипертензивна криза се дели на хипертензивну хитност и хипертензивно ванредно стање. **Хипертензивна хитност** обухвата само пораст крвног притиска, док нема знакова и симптома оштећења органа. Код **хипертензивног ванредног стања** осим пораста крвног притиска долази до оштећења органа која се јасно манифестују. Хипертензивна криза се јавља релативно често: око 1 – 2% свих пацијената са хипертензијом бар једном у животу имају хипертензивну кризу.

Нагли скок притиска механички оштећује ендотел артерија и артериола доводећи до активације коагулационе каскаде и таложења фибрина на унутрашњој површини крвних судова. Услед таложења фибрина кисеоник теже продире до медије и адвентиције, па настаје некроза у зиду артерије и настанак тромбозе, што све у крајњем даје исхемију виталних органа.

Клиничке манифестације оштећења органа, које карактеришу хипертензивно ванредно стање, су:

- оштећење централног нервног система: мучнина, повраћање, конфузија, вртоглавица, знаци интракранијалног крвављења;
- оштећење ока: едем папиле, крварење у ретини, ексудати у ретини, губитак вида, замућен вид;
- оштећење срца и крвних судова: ангинозни болови, кардиогени шок, декомпензација код срчане инсуфицијенције, дисекција аорте;
- оштећење бубрега: протеинурија, хематурија, пораст азотних материја у крви, акутна инсуфицијенција бубрега.

Ради лакшег памћења, користи се акроним **БРАМС** да означи клиничке манифестације хипертензивног ванредног стања: **Б**убрези + **Р**етина + **А**ртерије + **М**озак + **С**рце. Никада се код истог пацијента не јављају све наведене манифестације, већ се обично ради о различитим комбинацијама. Смртност хипертензивног ванредног стања је око 4%, без обзира на метод лечења.

Код пацијената са хипертензивном хитношћу повишени крвни притисак треба нормализовати применом лекова оралним путем, током наредна 24 сата. Нагло снижење крвног притиска код ових пацијената може бити штетно, јер може настати хипоперфузија виталних органа праћена настанком инфаркта. Лечење хипертензивне хитности се може спроводити амбулантно или код куће пацијента.

Код пацијената са хипертензивним ванредним стањем терапију треба спроводити искључиво у болници, и то у интензивној нези са сталним мониторингом виталних функција пацијента. Крвни притисак треба снижавати применом лекова интравенски, прилагођавањем брзине инфузије према одговору пацијента. У првих сат времена притисак не треба

спустити за више од 25%; у наредних 6 сати притисак треба спустити не ниже од 160/110 мм живиног стуба. Притисак треба нормализовати затим применом оралних препарата у наредних 24 сата.

За лечење хипертензивне хитности се од оралних препарата могу користити неки од **АЦЕ-инхибитора** или **блокатор канала за калцијум**. Ако се користи нифедипин, треба дати само таблету са постепеним ослобађањем супстанце, јер примена обичне таблете може довести до исувише брзог снижења крвног притиска. Даје се 20 mg нифедипина орално; пожељно је да пацијент буде већ под дејством бета-блокатора, како би се избегла рефлексна тахикардија. Такође је корисно код ових пацијената применити оралним путем једну дозу дугоделујућег бензодиазепина (нпр. диазепам 5-10 mg), јер се показало да смањење анксиозности пацијента доприноси бољој акутној регулацији крвног притиска.

За лечење хипертензивног ванредног стања лекови првог избора су комбиновани алфа и бета блокатор лабеталол или никардипин. Међутим, како ти лекови нису регистровани у Србији, може се алфа 1 блокатор **урапидил**, најпре у виду споре интравенске инјекције 10-50 mg, иза које се наставља инфузија брзином од 9 mg/h у просеку, све док се крвни притисак не стабилизује, а знаци оштећења органа повуку. Док пацијент још прима урапидил може се кориговати хронична антихипертензивна терапија, тако да се његова доза постепено смањује, како други антихипертензиви почињу да контролишу притисак. Ампуле урапидила садрже као растварач пропилен гликол (једна ампула од 25mg урапидила има 500mg пропилен гликола), који у већим количинама (преко 50 mg/kg/dan) може изазвати оштећење бубрега или јетре код пацијената који већ имају смањену функцију тих органа. Уместо урапидила може се дати **нитроглицерин у инфузији**, 5-10 μg/min. Дозу треба повећавати за 5 μg/min на сваких 5 минута, док се не постигне жељено снижење крвног притиска; максимална доза је 100 μg/min. Проблем код примене нитроглицерина су тахифилаксија и изражена главобоља.

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА АНТИХИПЕРТЕНЗИВА

Пошто су антихипертензиви хемијски разнородна група једињења, која се могу сврстати у одређене подгрупе, нежељена дејства ових лекова се морају разматрати по подгрупама. Учесталост нежељених дејстава се разликује од групе до групе антихипертензива; у студији пресека спроведеној у једном центру у Нигерији на 514 пацијената који су примали антихипертензиве уочена су следећа нежељена дејства: (1) код 6.9% пацијената који су узимали блокаторе канала за калцијум јавили су се учестало мокрење, главобоља и вртоглавица; (2) од пацијената који су лечени АСЕ-инхибиторима, 8.6% је добило вртоглавицу, сув кашаљ или бол у трбуху; (3) диуретици су код 9.5% пацијената изазивали претерано

мокрење, вртоглавицу, главобољу, слабост или несаницу; (4) у 3.4% пацијената на терапији бета блокаторима примећени су сувоћа уста, вртоглавица и грчеви у стопалима; (5) централни антихипертензиви су код 12.6% пацијената изазивали вртоглавицу, слабост или главобољу. С обзиром на мали број пацијената у овој студији, уочена су само блажа нежељена дејства која се јављају често или врло често, и најчешће представљају продужетак фармаколошког дејства лекова. Озбиљна нежељена дејства, која се јављају ретко или врло ретко, се у оваквим студијама не могу уочити, већ само претрагом база података са спонтаним пријавама нежељених дејстава. Ова озбиљна и ретка нежељена дејства су у следећем тексту наведена код сваке од група антихипертензива.

Бета-блокатори

Нежељена дејства неселективних бета-блокатора представљају продужетак њиховог фармаколошког ефекта, тј. последицу нежељене блокаде бета-рецептора у различитим ткивима. Због блокаде β_2 рецептора у бронхијама бета блокатори могу довести до бронхоконстрикције код астматичара, а због блокаде β_1 рецептора у срцу до погоршања срчане инсуфицијенције и блока спровођења (погоршање срчане инсуфицијенције настаје нарочито често ако се пацијентима на самом почетку лечења одмах да пуна доза бета-блокатора). До погоршања дијабетеса после примене бета блокатора долази услед смањења ослобађања инсулина као последица блокаде β_2 рецептора на ендокриним ћелијама панкреаса. Код болесника са атеросклерозом погоршава се проток крви кроз екстремитете када они узимају бета блокаторе (због блокаде β_2 рецептора који нормално доводе до дилатације артерија у екстремитетима). Такође бета-блокатори ометају компензаторну аутономну и метаболичку реакцију на хипогликемију, што може маскирати клиничку слику и омогућити теже оштећење нервног система. Због продирања у централни нервни систем и додатног блокаторског дејства на канале за Na^+, пропранолол и метопролол могу изазвати ноћне море, летаргију, депресију и осећај умора. Импотенција такође може бити проблем.

Хиперкалемија је још један од могућих нежељених ефеката бета блокатора, јер они спречавају дејство катехоламина на улазак калијума у ћелије. Наведена нежељена дејства се само делимично могу превазићи употребом селективних β_1 антагониста (атенолол, метопролол, бетаксолол, бисопролол и небиволол) или употребом β-блокатора који поседују извесну стимулаторну активност на β-рецепторе (тзв. парцијални агонисти: окспренолол, пиндолол и др).

Бета блокатори се морају **постепено уводити у терапију и постепено изводити из терапије**. Нагло увођење пуне дозе бета-блокатора може провоцирати декомпензацију срчане инсуфицијенције, а нагли прекид примене може изазвати погоршање коронарне болести. Ако се те-

рапија бета-блокаторима нагло прекине, срце постаје одједном преосетљиво на дејство симпатичког нервног система (зато што је у међувремену дошло до пораста броја β_1 рецептора, тзв. усходна регулација рецептора), па може доћи до повећане потрошње кисеоника и ангинозних напада, или чак инфаркта срца. Зато дуготрајна примена β-блокатора захтева њихово *постепено* укидање, кроз смањивање доза у периоду од неколико недеља.

Директни вазодилататори

Директно на артерије и артериоле делују миноксидил, хидралазин, диазоксид и блокатори калцијумских канала; нитропрусид-натријум делује и на артерије и на вене. Вазодилататори се користе само уз диуретике, јер ако се користе самостално, доводе до ретенције течности услед смањеног протока крви кроз бубреге. Пожељно је примењивати истовремено и неки бета-блокатор који би спречио појаву рефлексне тахикардије; услед снажне вазодилатације смањи се активност барорецептора, па примену само вазодилататора прати тахикардија.

Осим рефлексне тахикардије, миноксидил изазива конгестију носне слузокоже и главобољу. Такође појачава раст длака, што код женских особа може резултирати појачаном маљавошћу. Тромбоцитопенија може бити проблем код неких пацијената, а понекад се јавља перикардни излив.

Хидралазин се метаболише у јетри, прво хидроксилацијом, а затим глукуронидацијом и ацетилацијом. Највећи део лека ипак пролази кроз процес ацетилације, која се обавља не само у јетри већ и у слузокожи танког црева. Постоје особе које имају измењене гене који регулишу процес ацетилације, тако да је количина ензима који обавља ацетилацију премала. Код таквих особа (тзв. "спори ацетилатори") хидралазин се знатно спорије елиминише, па је његово дејство продужено и појачано. Остала нежељена дејства хидралазина обухватају главобољу, црвенило лица, периферни неуритис, анксиозност са агитацијом, конгестију носне слузокоже и рефлексну тахикардију. Ако се користи дуже, код једног броја пацијената изазива стање слично системском лупусу еритематодесу, па чак и оштећење костне сржи и јетре.

Посебан проблем код примене нитропрусид-натријума представља нагомилавање цијанида и тиоцијаната који се стварају разградњом овог лека. Цијаниди доводе до метаболичке ацидозе, диспнеје, главобоље и губитка свести. Тиоцијанати могу проузроковати делирантно стање. Да се то не би догодило, брзина инфузије не треба да буде већа од 10 μg/kg/min.

Диазоксид осим рефлексне тахикардије и ретенције течности може изазвати хипергликемију, посебно код особа са дијабетесом.

Инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима и блокатори рецептора за ангиотензин 2 (индиректни вазодилататори)

Блокатори ангиотензин-конвертујућег ензима (АСЕ-инхибитори: каптоприл, еналаприл, моноприл, периндоприл, рамиприл, лизиноприл и др.) имају доста нежељених дејстава због самог механизма којим делују. Услед блокаде конвертазе, ометена је разградња брадикинина, па се код једног броја пацијената може јавити **ангиоедем**, како одмах после примене ових лекова, тако и одложено, после дужег латентног периода од више месеци. Такође, неопходно је ове лекове постепено уводити у терапију, почевши од најмање дозе; нагла примена пуне дозе може довести до тешке **хипотензије** праћене синкопом, па чак и до акутне бубрежне инсуфицијенције, посебно код особа код којих је проток кроз бубрежне артерије иначе смањен услед атеросклерозе. Зато треба урадити ултразвучни преглед бубрежних артерија пре почетка терапије, и контролисати ниво креатинина и урее у серуму током прве две недеље после увођења неког од АСЕ-инхибитора; ако дође до наглог пораста нивоа ових азотних материја у серуму, даљу терапију овом групом лекова треба обуставити.

Због ометене разградње брадикинина, та супстанца се накупља у слузокожи респираторних путева доводећи до њеног отока. Пацијенти то осећају као надражај који их тера на упоран **сув кашаљ**. Један број пацијената није у стању да подноси сув кашаљ, па им се морају дати блокатори рецептора за ангиотензин (лосартан, валсартан, телмисартан и др.), који имају исти антихипертензивни ефекат без овог непријатног нежељеног дејства.

АЦЕ-инхибитори изазивају **пораст нивоа калијума** у серуму због смањене секреције алдостерона; зато се не комбинују са диуретицима који штеде калијум, али је јако погодно примењивати их заједно са тиазидним диуретицима, који имају тенденцију да снизе ниво калијума.

Блокаторе ангиотензин-конвертујућег ензима такође не треба примењивати током трудноће: после примене у првом тромесечју делују тератогено, а у каснијим фазама фетотоксично.

Каптоприл, као старији препарат, има и додатна нежељена дејства: изазива неутропенију, метални укус, едем и погоршава астму. Еналаприл, рамиприл, цилазаприл, квинаприл, фосиноприл и други новији препарати немају изражено токсично дејство на костну срж.

Блокатори рецептора за ангиотензин углавном имају иста нежељена дејства као АЦЕ-инхибитори, осим што не изазивају суви кашаљ.

Алфа-блокатори

Мада знатно ређе него неселективни α-блокатори, празосин, теразосин, доксазосин, тамсулосин и други алфа1-блокатори могу довести до рефлексне тахикардије услед смањења активације барорецептора у луку

аорте и каротидном синусу. Сем тога, ови лекови спречавају ејакулацију (или доводе до ретроградне ејакулације) и могу довести до ретенције течности због слабијег протока крви кроз бубреге. Користе се за лечење умерене хипертензије, обично у комбинацији са лековима који делују другачијим механизмом. Болеснику коме пропише празосин, лекар мора да објасни да прво почне са малом дозом (нпр. 1 мг) коју треба да узме непосредно пред спавање; ако не уради тако, може настати снажна хипотензија после прве дозе (јер се организам још није прилагодио), па чак и синкопа (губитак свести услед наглог смањења протока крви кроз мозак).

Због блокаде алфа1-рецептора на унутрашњем сфинктеру уретре може доћи до учесталог морења код пацијената који користе алфа-блокаторе. Конгестија назалне слузокоже и психичке тегобе (депресивност, анксиозност, поспаност) такође понекада прате примену алфа-блокатора.

Посебно нежељено дејство алфа 1 блокаора је уочено када је велики број старих мушкараца на хроничној терапији са алфа 1 блокаторима због хипертрофије простате био изложен операцији катаракте поступком факоемулзификације. Ради се о **синдрому интраоперативно млитаве дужице (ириса)** који се састоји од тенденције дужице да пролабира кроз инцизије на рожњачи, млитавости строме дужице тако да се цела дужица таласа и прогресивне интраоперативне миозе. Због синдрома млитаве дужице отежана је операција катаракте, па пацијенти имају већи ризик од неке од компликција хирургије (нпр. руптура предње или задње капсуле сочива, повреда дужице, цистоидни едем макуле, итд.). Синдром интраоперативно млитаве дужице се може избећи престанком примене алфа 1 блокатора 7 дана пре операције катаракте.

Антихипертензиви са централним дејством

Алфа-метилдопа и клонидин после дуже примене доводе до ретенције воде и натријума; зато се у принципу не примењују сами, већ у комбинацији са диуретицима.

Ако се примени интравенски, клонидин може изазвати краткотрајан скок крвног притиска, услед директне стимулације периферних алфа-рецептора. Код оралне примене такав ефекат се не јавља. Понекада клонидин може довести до брадикардије и AV блока. Алфа-метилдопа и клонидин изазивају седацију и поспаност, сувоћу уста, конгестију носа, ортостатску хипотензију, депресију и импотенцију. Алфа-метилдопа поред тога понекад изазива хемолитичку анемију, тромбоцитопенију или леукопенију. Клонидин још понекад изазива опстипацију, мучнину, па и ангиоедем. Примена клонидина се не сме нагло прекинути, јер може доћи до наглог погоршања хипертензије, која се на енглеском назива „rebound“ хипертензија (болеснике треба посебно упозорити на ту чињеницу!).

Диуретици

Диуретици Хенлеове петље изазивају хипокалемију, пролазно оштећење слуха (посебно ако се примењују пребрзо интравенски), хиперурикемију (пораст нивоа мокраћне киселине) и хипергликемију. Једино етакринска киселина (чији молекул нема сличности са осталим диуретицима из ове групе и сулфонамидима) не изазива хипергликемију. Тиазидни диуретици такође изазивају хиперурикемију, хипокалемију и хипергликемију.

Нежељена дејства диуретика који штеде калијум (спиронолактон, еплеренон, финеренон, триамтерен, амилорид) су хиперкалемија, метаболичка ацидоза (јер инхибиција реапсорпције Na^+ смањује излучивање осим K^+ и H^+) и неуролошки поремећаји (парестезије, депресија). Спиронолактон блокира и андрогене рецепторе, па може изазвати гинекомастију и импотенцију код мушкараца, а неправилности менструалног циклуса код жена.

Осмотски диуретик манитол се задржава у екстрацелуларном простору и врши његову експанзију. Резултат ширења екстрацелуларног простора може бити едем плућа, што је најозбиљнија компликација примене манитола. Такође, услед претераног повлачења воде из централног нервног система, могу се јавити конфузија, поремећаји вида, летаргија, конвулзије, па чак и кома. Понекада манитол изазива тзв. осмотску нефрозу, тј. акутну бубрежну инсуфицијенцију. Најзад, после примене већих доза манитола могу настати хипонатремија (због повлачења интраћелијске воде у екстраћелијски простор) или хипернатремија (због претеране диурезе и губитка воде).

Блокатори канала за калцијум

Блокатори калцијумских канала су антихипертензиви који се углавном одлично подносе. Ретко се јављају блага нежељена дејства у виду главобоље, црвенила лица, опстипације и отока ногу на нивоу малеолуса. Верапамил код старијих пацијената може изазвати опстипацију. У принципу не треба давати блокаторе калцијумских канала заједно са блокаторима β-адренергичких рецептора. Пошто оба лека успоравају спровођење кроз A-V чвор у срцу, њихова истовремена примена (посебно ако се бар један од њих даје парентерално) може довести до комплетног A-V блока). Такође, блокаторе калцијумских канала који делују на миокард (верапамил и дилтиазем) не треба давати особама са инсуфицијенцијом срца јер је они могу погоршати услед слабљења снаге срчане контракције. Предозирање блокатора канала за калцијум резултира хипотензијом, брадикардијом и/или A- V блоком.

Када је у питању нифедипин, треба избегавати примену већих доза од 20 мг одједном, јер долази до нагле вазодилатације, пада крвног притиска и рефлексне тахикардије; уколико болесник већ има коронарну болест, може настати напад ангине пекторис, па чак и инфаркт миокарда. У неким

студијама је показано да нифедипин може погоршати инсуфицијенцију срца.

Специфично нежељено дејство блокатора канала за калцијум дихидропиридинске хемијске грађе (нифедипин, амлодипин, никардипин), откривено тек после њихове дуже широке употребе, је хипертрофија гингива. То нежељено дејство може бити посебно проблематично код пацијената који носе зубне протезе, које више неће налегати добро на ткиво и изазиваће декубитусе и бол.

КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИХИПЕРТЕНЗИВА

Као и код осталих лекова, интеракције у којима учествују антихипертензиви можемо поделити на фармакокинетске и фармакодинамске. Фармакокинетске интеракције се могу одвијати на нивоу апсорпције, дистрибуције, метаболизма и излучивања.

Када су у питању интеракције на нивоу апсорпције, најважнија је она између метилдопе и оралних препарата гвожђа, с обзиром да се оба лека често узимају у трудноћи (метилдопа је безбедна са аспекта тератогености и фетотоксичности, док се гвожђе често прописује ради лечења анемије у трудноћи). Гвожђе се везује за метилдопу, формира нерастворљиво једињење и тако омета апсорпцију метилдопе, чак до 50%.

Метаболизам антихипертензива се одвија преко неколико цитохрома. Бета блокатори се највише метаболишу преко цитохрома **CYP2D6**, тако да лекови који инхибирају овај цитохром (индуктори за сада нису познати) доводе до пораста концентрације бета блокатора у крви и појачања њиховог ефекта: амјодарон, антидепресиви пароксетин и флуоксетин, антигљивични лек тербинафин. Инхибитори рецептора за ангиотензин ирбесартан и лосартан, као и диуретик торсемид, се метаболишу на цитохрому **CYP2C9**; њихову концентрацију у крви и ефекат ће повећати инхибитори тог цитохрома (амјодарон, флуконазол, метронидазол, ко-тримоксазол), а смањити индуктори (фенобарбитал, карбамазепин, рифампицин, фенитоин). Сви блокатори канала за калцијум (верапамил, дилтиазем, нифедипин, фелодипин, амлодипин) се метаболишу на цитохрому **CYP3A4**; међутим, верапамил и дилтиазем су истовремено и снажни инхибитори тог цитохрома. Мада индуктори (фенобарбитал, карбамазепин, рифампицин, фенитоин и кантарион) и инхибитори (кларитромицин, еритромицин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол) цитохрома CYP3A4 могу смањити или повећати концентрацију блокатгора канала за калцијум у крви и њихов ефекат, то нема већи клинички значај. Много озбиљније последице има пак инхибиција цитохрома CYP3A4 под дејством дилтиазема или верапамила на лекове из других фармакотерапијских група који се користе

истовремено. Тако на пример, дилтиазем и верапамил могу **повећати концентрацију у крви симвастатина**, аторвастатина и флувастатина; пошто је утицај на симвастатин највећи, његова доза се мора смањити. Слично је са оралним антикоагулансом **ривароксабаном** и леком за прекид напада гихта **колхицином**; ако пацијенти истовремено узимају верапамил или дилтиазем, дозе ова два лека се морају смањити, или ће доћи до крварења односно токсичних ефеката колхицина.

На нивоу излучивања посебно је важна интеракција између **литијума** са једне стране, и диуретика, АСЕ-инхибитора, блкокатора рецептора за ангиотензин и блокатора рецептора за алдостерон са друге. Сви наведени антихипертензиви смањују реапсорпцију натријума, услед чега се компензаторно повећавају реапсорпција литијума, његова концентрација у крви и учесталост нежељених дејстава. Зато је најбоље у пракси не давати истовремено литијум и антихипертензиве из поменутих група.

Гликопротеин П је протеинска пумпа која избацујући молекуле лекова из ћелије омета њихову апсорпцију у дигестивном тракту, спречава њихов пролазак кроз крвно-мождану баријеру и спречава реапсорпцију у бубрезима из примарног урина. **Верапамил** је снажан инхибитор гликопротеина П, па може значајно повећати концентрацију у крви оралног антикоагуланса дабигатрана и кардиотоника дигоксина. Како су и дабигатран и дигоксин лекови са уском терапијском ширином, пораст њихове концентрације у крви изнад терапијског опсега ће изазвати токсичне ефекте.

Пошто се релативно често комбинују **спиронолактон и дигоксин** у лечењу срчане инсуфицијенције, треба знати да спиронолактон повишава концентрацију дигоксина у плазми, и да се могу очекивати знаци токсичности дигоксина (коритаста депресија ST-сегмента, бигеминија). Тачан механизам ове фармакокинетске интеракције још није утврђен.

У оквиру **фармакодинамских итеракција**, диуретици појачавају хипотензивни ефекат АСЕ – инхибитора и блокатора рецептора за ангиотензин, па зато никада не треба одмах на почетку уводити у терапију АСЕ-инхибитор или блокатор рецепора за ангиотензин као комбиновани препарат са диуретиком. Диуретици појачавају хипотензивни ефекат и алфа-блокатора и бета-блокатора, па мада треба избегавати њихову примену приликом увођења алфа-блокатора у терапију (јер је, као и код АСЕ-инхибитора, хипотензивни ефекат највећи на почетку терапије), касније их је могуће комбиновати.

Када се заједно дају диуретици који штеде калијум и АСЕ – инхибитори или блокатори рецептора за ангиотензин повећава се ризик од хиперкалемије, па се ове комбинације сматрају контраиндикованим.

Нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAIL) блокирају диуретско дејство тиазида; с друге стране, нефротоксично дејство NSAIL се појачава у присуству диуретика. Такође, NSAIL повећавају ризик од хиперкалемије када се дају заједно са диуретицима који штеде калијум.

Хипокалемија коју изазивају диуретици повећава проаритмогено дејство антиаритмика (дизопирамида, флекаинида, амјодарона, лидокаина, соталола, дигоксина), тако да су мониторинг и евентуална корекција нивоа калијума у серуму неопходни услов безбедне истовремене примене антиаритмика и диуретика.

Бета блокатори појачавају хипотензивни ефекат АСЕ – инхибитора, алкохола, и алфа-блокатора. Може се очекивати и њихово појачано негативно инотропно дејство када се дају заједно са антиаритмицима. Такође, повећан је ризик од брадикардије, блока и инсуфицијенције срца када се бета блокатори дају заједно са амјодароном.

Када се дају заједно са нифедипином, бета блокатори имају већи ризик да изазову хипотензију и срчану инсуфицијенцију; када се дају заједно са верапамилом или дилтиаземом, бета блокатори имају већи ризик да изазову АВ блок, хипотензију или срчану инсуфицијенцију.

Ако се бета блокатори дају заједно са адреналином, норадреналином или добутамином, може настати тешка хипертензија са брадикардијом, јер услед блокаде бета-2 рецептора у артеријама екстремитета нема вазодилататорног дела ефекта катехоламина.

Повећан је ризик од коморских аритмија када се соталол даје заједно са амјодароном, дизопирамидом или прокаинамидом. Треба избегавати примену соталола истовремено са трицикличим антидепресивима или типичним антипсихотицима, јер се повећава ризик од настанка коморских аритмија.

Од осталих значајних интеракција бета-блокатора треба поменути да пропранолол повећава ризик од појаве токсичних ефеката лидокаина (хипотензија, аритмије, конвулзије), и да концентрацију метопролола у плазми повећавају антидепресиви циталопрам, есциталопрам и пароксетин.

Блокатори канала за калцијум такође ступају у значајне интеракције. Када се верапамил или дилтиазем дају са антиаритмицима, повећан је ризик од брадикардије, АВ блока, депресије миокарда и асистоле.

Антипсихотици фенотиазини појачавају хипотензивно дејство бета блокатора. Хипокалемија изазвана диуретицима појачава проаритмогено дејство антипсихотика.

Остали антихипертензиви могу појачати хипотензивни ефекат једни другима, и то је најчешћа интеракција која се може очекивати. Друге врсте интеракција се ретко срећу, или немају клинички значај.

ПРЕВЕНЦИЈА МОЖДАНОГ УДАРА И ИНФАРКТА МИОКАРДА

Превенција исхемијског можданог удара (или транзиторних исхемијских атака - ТИА) и инфаркта миокарда може бити примарна (код особа које никада раније нису имале мождани удар/ТИА или инфаркт миокарда,

али имају значајне факторе ризика) или секундарна (код особа које су прележале мождани удар или инфаркт миокарда).

Примарна превенција можданог удара/ТИА

У примарној превенцији исхемијског можданог удара се најпре морају користити не-фармаколошке мере: промена начина исхране и увођење регуларне физичке активности. Затим треба лечити факторе ризика за мождани удар – хипертензију, дијабетес мелитус и хиперлипидемију. Од лекова је у студијама испитиван аспирин у антиагрегационим дозама (75-100 милиграма дневно) код средовечних и старијих особа без кардиоваскуларних обољења. Показало се да аспирин релативно смањује ризик од можданог удара за око 19%, али да такође за сличан проценат повећава ризик од озбиљног крварења. Због таквих резултата нема јасних препорука да ли је примарна превенција аспирином оправдана или не код особа без кардиоваскуларних обољења.

Ситуација је много јаснија код особа са атријалном фибрилацијом, где профилактичка примена оралних антикоагуланаса значајно смањује ризик од исхемијског можданог удара (смањење релативног ризика за 60 – 80%), па се препоручује у свим водичима. Нови орални антикоагуланси (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) су нешто ефикаснији у овој индикацији од варфарина, и ређе доводе до крварења у мозгу као нежељеног дејства.

Поред тога, нема оправдања профилактичка примена малих доза ацетилсалицилне киселине код особа са стенозом каротидне артерије, јер се не смањује значајно ризик од исхемијског можданог удара.

Фактори ризика за крварење у мозгу су хипертензија, коришћење антиагрегационих лекова, болест малих крвних судова и старост. У примарној превенцији крварења у мозгу најважније је лечити хипертензију, јер нормализација крвног притиска доводи до релативног смањења ризика за око 60%.

Секундарна превенција можданог удара/ТИА

Ако је прележани мождани удар био изазван емболусом из претко-море, пацијенти треба да примају **оралне антикоагулансе** профилактички. Ако је прележани мождани удар био изазван тромбозом, онда у секундарној превенцији треба применити антиагрегационе лекове. У прве 2-3 недеље пацијент треба да узима клопидогрел и аспирин, а надаље комбинацију **ацетилсалицилне киселине и дипиридамола** (у виду ретардне таблете). Ако је узрок можданог удара био емболија, али порекло емболуса није познато, онда је у секундарној предевницij индикована примена само аспирина.

Примарна превенција инфаркта миокарда

У примарној превенцији инфаркта миокада пре свега је потребно утицати на пацијента да престане са пушењем, да снизи телесну тежину тако да индекс телесне масе буде испод 25 kg/m² и обим струка мањи од 102 cm код мушкараца и 88 cm код жена, да пређе најмање 3 km за пола сата дневно, и да једе храну богату биљним влакнима, антиоксидансима, а сиромашну у простим шећерима и засићеним масним киселинама. Потом треба на основу Фрамингамских скала одредити десетогодишњи ризик од коронарне болести код пацијента, јер од висине ризика зависи примена лекова у примарној превенцији. **Статини** се примењују у примарној превенцији само код особа старости 45-70 година са најмање једним фактором ризика (хиперлипидемија, пушење, дијабетес или хипертензија), чији десетогодишњи ризик од кардиоваскуларног обољења превазилази 10%. Када је у питању примена **ацетилсалицилне киселине,** у последње време су нове клиничке студије показале да је повољан ефекат аспирина у примарној превенцији инфаркта миокарда повезан са значајним порастом ризика од крварења; стога се аспирин више не препоручује у примарној превенцији.

Артеријски крвни притисак треба нормализовати ако је повишен, при чему треба користити АСЕ-инхибиторе који смањују ризик од инфаркта миокарда, посебно ако пацијент има смањену бубрежну функцију и протеинурију. Ако пацијент има дијабетес, треба га регулисати.

Секундарна превенција инфаркта миокарда

Секундарна превенција инфаркта миокарда обухвата не-фармаколошке и фармаколошке мере. У **не-фармаколошке мере** чија је ефикасност доказана спадају: престанак пушења, нормализација телесне тежине одговарајућом дијетом, добро одмерене физичка активност и обавезна годишња вакцинација против грипа. У фармаколошке мере спадају: (1) **антиагрегациона терапија**: свакодневно узимање 100 мг ацетилсалицилне киселине до краја живота, или клопидогрела, прасугрела или тикагрелора ако пацијент не толерише аспирин; после перкутане коронарне интервенције са уградњом стента или инфаркта миокарда препоручује се узимање комбинације P2Y12 инхибитора (клопидогрел, прасугрел, или тикагрелор) и аспирина у првих 12 месеци, а потом само аспирина или P2Y12 инхибитора доживотно (ако пацијент има висок ризик од крварења, онда се трајање двојне антиагрегационе терапије смањује на 6 месеци); (2) узимање неког од **АСЕ-инхибитора** (за рамиприл и периндоприл има контролисаних студија које су доказале смањење учесталости поновног инфаркта миокарда за 20%); (3) узимање неког од

бета-блокера, ако нема контраиндикација: неконтролисана бронхијална астма, брадикардија испод 60/мин, AV блок 2. или 3. степена, декомпензована срчана инсуфицијенција или систолни притисак испод 100 мм живиног стуба; (4) ако је ниво LDL липопротина виши од 3.37 mM/L уз одговарајућу дијету, пацијенти треба да узимају **неки од статина**, како би постигли циљну вредност мању од 2.59 mM/L; ова серумска вредност нивоа LDL-а је скопчана са значајним смањењем учесталости поновног инфаркта. Помоћу ACE-инхибитора и бета-блокатора треба **нормализовати артеријски крвни притисак**, јер то додатно доприноси смањењу учесталости поновног инфаркта миокарда.

ЛЕЧЕЊЕ МОЖДАНОГ УДАРА

Мождани удар је нагла појава неуролошког дефицита који се одржава дуже од 24 сата. Најчешће се јавља код особа старијих од 70 година, и код 80% пацијената је узрокован исхемијом мозга, а код 20% интрацеребралним крвављењем. Исхемија може бити последица тромбозе, емболије или хипоперфузије, а крварење настаје услед хипертензије или поремећаја коагулабилности крви (због болести или примене лекова).

Пацијенту који је доживео мождани удар прво треба обезбедити проходност дисајних путева и дати кисеоник. Ако постоји хипогликемија, треба је одмах кориговати применом 25-50 мл 50% глукозе интравенски (пошто овај раствор истекне, треба још неко време одржавати инфузију са физиолошким раствором, како би се спречила тромбоза вене коју може изазвати хипертонични раствор глукозе). Артеријски крвни притисак не треба превише снизити, јер се услед хипоперфузије може погоршати исхемија. Потребно је поставити уринарни катетер, уколико пацијент не може да мокри.

Одмах после иницијалног збрињавања пацијента треба урадити **хитну компјутеризовану томографију**, како би се утврдило да ли је мождани удар узрокован исхемијом или крвављењем. Идеално је да се хитан CT уради у првих 25 минута од пријема, и да се интерпретира у наредних 20 минута, како би се одмах потом применила **интравенска тромболитичка терапија**, уколико се ради о исхемији и ако су испуњени следећи услови: симптоми су се појавили пре мање од три сата, пацијент у последња 3 месеца није имао повреду главе, мождани удар или инфаркт миокада, пацијент у последњих 21 дан није имао гастроинтестинално или крварење из уротракта, у последњих 14 дана није било веће операције, а у последњих 7 дана пункције артерија на месту где се не може урадити компресија, пацијент није имао раније интракранијално крварење, у последња 24 сата није примењиван нискомолекуларни хепарин, у последњих 48 сати није примењиван неки од нових оралних антикоагуланаса, нормално је aPTT и INR мањи од 1.7, нема хипогликемије ни хипертензије и број тромбоцита већи од 100.000 / mm^3. Од тромболитика примењује се најпре

алтеплаза (рекомбинантни ткивни активатор плазминогена) 0.9 mg/kg у једној дози, док се стрептокиназа више не користи. Ризик од крварења у мозгу после примене алтеплазе је око 6%. Уместо алтеплазе може се користити и тенектеплаза, са нешто бољим резултатима. Антикоагулантна и антиагрегациона терапија се не дају у прва 24 сата после примене тромболитика. Пре примене тромболитика потребно је контролисати крвни притисак применом антихипертензива (нпр. никардипин интравенски) како би био нижи од 80/105 mm Hg, јер то смањује ризик од крварења као компликације тромболизе.

Код пацијената који не могу да приме интравенску тромболизу, уколико није прошло 6 сати од првих симптома могуће је применити тромболитик интраартеријски или извршити механичку тромбектомију ендоваскуларним приступом, али само у специјализованим центрима са обученим лекарима.

Примена антикоагуланаса (хепарина и нискомолекуларних хепарина) не утиче на исход исхемијског шлога, па их зато **не треба примењивати**.

Примена аспирина у првих 24 до 48 сати после исхемијског инфаркта мозга је индикована, јер долази до скромног смањења морталитета и морбидитета код таквих пацијената. Препоручује се дневна доза од 325 мг. Ако пацијент има висок ризик од транзиторних исхемијских атака или поновног можданог удара, уз аспирин се у току првих 21 дан може примењивати клопидогрел или тикагрелор.

Вазодилататоре као што је пентоксифилин не треба давати после исхемијског можданог удара јер не утичу на морталитет и морбидитет. Слично важи за велику групу "неуропротективних" лекова, чија ефикасност такође није доказана.

Ако је узрок можданог удара **интрацеребрално крвављење** (што се установљава на хитном CT-скену), онда треба применити следеће мере: (1) нормализација артеријског крвног притиска тако да систолни притисак буде око 140 mm живиног стуба; (2) уколико је крвављење настало због примене оралних антикоагуланаса антагониста витамина К (варфарин, аценокумарол), применити свеже замрзнуту плазму (20 ml/kg телесне тежине) или протромбин комплекс концентрате и витамин К 10 mg интравенски; (3) ако је крварење настало због претходне примене антиагрегационих лекова, нема ефикасног средства да се пацијенту помогне, осим супортивне терапије; (4) ако је крварење настало због примене дабигатрана, може се применити антидот **идаруцизумаб**, а ако је крварење узроковано апиксабаном или ривароксабаном, антидот је **андексанет алфа;** (5) од хируршких интервенција за сада је сигурно само да треба направити вентрикуло-перитонеални шант код појаве хидроцефалуса и да треба евакуисати велике хематоме из задње јаме; (6) треба смањити гликемију ако она превазилази 10 mM/L и нормализовати телесну температуру, а пацијента добро хидрирати; (7) треба спроводити механичку профилаксу дубоке венске тромбозе; (8) ако се појаве епилептички напади, треба их сузбијати антиепилептицима.

ЛЕЧЕЊЕ АПСАНСА

Типични апсанс се карактерише наглим и краткотрајним губитком свести, са прекидом активности коју је особа пре напада започела. Губитак свести обично траје до 20 секунди, након чега се свест враћа и особа наставља започету активност. Обично губитак свести прате ситни трзајеви угла уста или очних капака, клонулост главе на груди, попуштање стиска шаке, понекада бледило, презнојавање, покрети лизања усана или гутања. У EEG-у за време напада се региструју патогномонични "шиљак-талас" комплекси који настају са фреквенцијом од 3-4 херца. Апсанс се најчешће јавља у дечијем узрасту.

Апсанс се може спречити применом монотерапије антиепилептицима етосукцимидом или валпроичном киселином. Ова два лека су подједнако ефикасна, и спречавају нападе код око 80% пацијената. Приликом примене ових лекова треба постепено повећавати дозу до пуне контроле напада, али не треба одустати од монотерапије све док се не покаже да ни максималне одобрене дозе не контролишу нападе.

Ако пацијент не реагује добро на један од ова два лека, треба му дати онај други. Најзад, ако пацијент не реагује добро ни на један од ових лекова, може се покушати са применом комбинације.

Код пацијената који не реагују ни на примену комбинације етосукцимида и валпроичне киселине, треба покушати да се да пуна терапијска доза валпроичне киселине и њој дода мала доза ламотригина (најчешће 25 или 50 мг). Показало се да више од 50% пацијената резистентних на примену само етосукцимида или валпроата, или пак на примену комбинације ова два лека, може да контролише нападе са комбинацијом валпроата и ламотригина.

Код пацијената који су резистентни и на комбинацију валпроата и ламотригина, може се додати још ацетазоламид, или неки бензодиазепин, нпр. клоназепам. Међутим, успешност оваквих комбинација није велика.

Карбамазепин, вигабатрин и тиагабин су контраиндиковани код пацијената са апсансом, јер могу погоршати стање болесника. Фенобарбитал, фенитоин и габапентин нису ефикасни у лечењу апсанса, па их не треба користити за ту индикацију.

Атипични апсанс се обично јавља у склопу Lennox-Gastaut синдрома, и разликује се од типичног по дужем трајању, само делимичном губитку свести и више израженим трзајевима или аутоматским покретима. За лечење атипичног апсанса обично се користе клоназепам, валпроат или фелбамат.

ЛЕЧЕЊЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАНИХ ОБЛИКА ЕПИЛЕПСИЈЕ

Под генерализованим обликом епилепсије подразумевамо само **примарно** генерализоване нападе, који почињу у таламусу или другим субкортикалним структурама, захватају обе хемисфере кортекса, и увек су праћени губитком свести и билатералним симптомима. Генерализовани облици епилепсије могу бити: тонички, атонички, клоничко-тонички, клонички, миоклонички и апсанс. Пошто је о лечењу апсанса већ било речи у посебном поглављу, овде ће се говорити о лечењу осталих генерализованих облика епилепсије.

За превенцију (контролу) ***тоничко-клоничких напада и миоколоничких напада*** лек првог ***избора је валпроат***, због више механизама преко којих делује и најбољих резултата у клиничким студијама. Осим валпроата, за тоничко-клоничке нападе могу се користити ламотригин, леветирацетам или топирамат (и то као монотерапија или допунска терапија), али су они мање ефикасни од валпроата; зато их примењујемо само када пацијенти из неког разлога не могу да толеришу валпроат. Само као додатна терапија код ове две врсте епилепсије користе се перампанел или зонисамид.

Фенитоин и фенобарбитал такође могу да се користе за генерализоване тоничко-клоничке нападе, али имају доста нежељених дејстава. Новији антиепилептици (ламотригин, топирамат, зонисамид и леветирацетам) имају исту ефикасност као ова два стара лека, а мање нежељених дејстава. За резистентне облике тоничко-клоничких напада може се употребити веома ефикасан лек фелбамат. Међутим, због тешких нежељених дејстава (оштећење јетре и костне сржи) фелбамат се данас веома ретко користи.

Пошто се међу наведеним лековима налазе индуктори ензима јетре (карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин, треба бити опрезан када женска особа која узима неки од ових лекова, узима и оралне контрацептиве. Због индукције брже се елиминишу полни хормони, и губи се заштита оралних контрацептива. О томе треба обавестити женску особу која има овај облик епилепсије и узима оралне контрацептиве заједно са неким од наведених индуктора ензима јетре.

Тонички и атонички напади се најефикасније могу спречити применом валпроата (самог или у комбинацији са неким бензодиазепином), а ако он није делотворан, могу се применити клоназепам или вигабатрин (овај последњи лек носи висок ризик од иреверзибилних дефеката у видном пољу). Фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин нису ефикасни.

ЛЕЧЕЊЕ ПАРЦИЈАЛНИХ ЕПИЛЕПСИЈА

Парцијалне епилепсије се карактеришу почетком напада у ограниченој области (фокусу) само једне хемисфере. Могу бити **једноставне**, када се свест не губи, и **сложене**, када је присутан поремећај свести.

Код једног броја пацијената у дечијој доби једноставне парцијалне епилепсије су бенигног карактера, и спонтано пролазе. Тада није неопходно укључити терапију антиепилептицима. Ако су пак напади јако учестали или су таквог карактера да ометају нормално функционисање особе, потребно је да се уведе терапија антиепилептицима.

Када је у питању избор антиепилептика за превенцију *једноставних парцијалних* напада, постоји сагласност у стручној литератури да се ниједан од постојећих антиепилептика **не може сматрати леком избора**. Наиме, велики број антиепилептика (сем сукцинимида) је показао релативно сличну ефикасност у превенцији једноставних парцијалних напада, тако да избор треба направити на основу профила нежељених дејстава појединих антиепилептика и карактеристика самог пацијента. Ипак, ако се једноставни парцијални напади генерализују, тј. ако се ради о тоничко-клоничким нападима који имају јасно дефинисан фокални почетак, у првој линиј као монотерапија се користи један од следећих антиепилептика: карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, топирамат, ламотригин или леветирацетам. У другој линији, као монотерапија или допунска терапија, користе се валпроат, есликарбазепин, прегабалин, габапентин, лакосамид, зонисамид или ценобамат. Најзад, за лечење секундарно генерализованих тоничко-клоничких напада користе се као монотерапија или допунска терапија клобазам, вигабатрин, тиагабин или фелбамат.

Код пацијената који доживе први напад **сложене парцијалне епилепсије** не треба одмах увести антиепилептике. Прво се поставља прецизна дијагноза врсте епилепсије, утврђују етиологија и локализација епилептичког фокуса, а антиепилептици се уводе тек ако се јави други напад. У лечењу сложених парцијалних епилепсија се могу користити сви антипилептици, изузев етосукцимида. Лек треба изабрати на основу профила његових нежељених дејстава и карактеристика пацијента, тако да се направи најмања штета. У принципу се сложени парцијални напади могу успешно спречавати само једним леком (монотерапија).

ПРЕКИД STATUS EPILEPTICUS-a

Status epilepticus је стање у коме имамо два или више узастопних епилептичких напада без пуног опоравка свести између, или један напад који траје дуже од 30 минута. Ова, такозвана „***прва временска тачка***“, значи да је примена терапије неопходна; ако се статус и надаље не прекине,

долази се касније до „***друге временске тачке***“ када отпочињу дугорочне штетне последице по болесника. „Друга временска тачка“ је тренутак када се мора увести још агресивнија терапија како би се статус прекинуо. У зависности од врсте напада, статус епилептикус може бити конвулзиван или неконвулзиван. Инциденција статуса епилептикуса је 10-60 случајева на 100,000 особа-година. Најчешће се јавља у току 1. године живота и код старијих од 60 година. Најчешћи узроци епилептичког статуса код одраслих су мождани удар, хипоксија, метаболички поремећаји и тровање алкохолом или алкохолни апстиненцијални синдром. Смртност код овог стања је 22% код одраслих, и око 3% код деце.

Статус епилептикус доводи до озбиљног нарушавања хомеостазе организма, што се манифестује лактацидозом, хипогликемијом, хипоксијом, повишеном температуром, рабдомиолизом и миоглобинуријом.

Пацијенту пре свега треба обезбедити проходност дисајних путева, и применити кисеоник. Помоћу инфузије кристалоидних изотоничних раствора треба одржавати крвни притисак. Применити одмах потом 50мл 50% глукозе интравенски, заједно са 250mg тиамина (вит. B_1). Антиепилептике треба применити што пре. Лекови првог избора су **диазепам, мидазолам или лоразепам**. Диазепам примењујемо интравенски, а ако не можемо да обезбедимо венски приступ, онда ректално, као микроклизму (постоји посебан препарат). Доза диазепама је (0.15–2 mg/kg, максимално 10 mg). Иако се диазепам споро метаболише у јетри, због брзе дистрибуције и опадања концентрације у крви дејство му пролази после око пола сата, па се може десити да се прекинути статус епилептикус поново јави.

Лоразепам је мање липосолубилан од диазепама, тако да је дистрибуција лека мање изражена, а тиме дејство траје дуже (6-12h). Код одраслих се примењује 0.1 mg/kg лоразепама (максимално 4mg).

Мидазолам се такође може користити за прекид статуса епилептикуса. Иницијална интравенска доза је 0,2mg/kg. Лек се може дати и интрамускуларно (10mg) или букално у ситуацији када не може да се обезбеди венски пут.

Ако бензодиазепини нису прекинули статус епилептикус, примењује се терапија друге линије. Може се дати фенитоин интравенски у дози од 15-20 mg/kg, брзином од 20-50 mg у минути. Фенитоин је инкомпатибилан са растворима глукозе и другим лековима, па га треба применити кроз посебну венску линију. Ако дође до екстравазације, шака дистално од места примене постане плаво-љубичаста, а затим едематозна (синдром "плаво-љубичасте рукавице"). Фенитоин може изазвати аритмије и хипотензију код старијих од 40 година (због растварача пропилен-гликола). Уместо фенитоина се данас даје његов про-лек **фосфенитоин**, који је растворљив у води, па се не меша са пропилен-гликолом. Почетна доза фосфенитоина је 15-20 mg/kg, а даје се брзином и до 150 mg/min. Алтернатива фосфенитоину у терапији друге линије епилептичког статуса су **леветирацетам** (60 mg/kg) и **валпроат** (40 mg/kg), уколико на тржишту има на располагању препарата за интравенску примену.

Ако се не могу применити фосфенитоин, леветирацетам или валпроат, статус епилептикус може добро реаговати на **фенобарбитал**. Доза фенобарбитала је 10-20 mg/kg интравенски, брзином до 100 mg/min. Фенобарбитал је као фенитоин растворен у 60-80% пропилен-гликолу, који може изазвати депресију миокарда или инсуфицијенцију бубрега. Фенобарбитал такође може изазвати респираторну депресију и хипотензију.

Када ни терапија друге линије не прекине статус епилептикус, онда говоримо о **рефрактерном статусу**. Рефрактерни статус епилептикус се лечи увођењем болесника у **општу интравенску анестезију** уз коришћење рокуронијума као неуромишићног блокатора за само увођење. Најбољи резултати се постижу коришћењем мидазолама или кетамина. Уколико рефрактерни статус настави да траје и после 24 часа од увођења болесника у анестезију, такво стање се назива **супер-рефрактерни статус** епилептикус.

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА АНТИЕПИЛЕПТИКА

Антиепилептици су лекови који се користе дуготрајно, најчешће за превенцију епилептичких напада или за стабилизацију расположења. Због дуготрајног коришћења и њиховог механизма деловања (уплићу се у функционисање неуротрансмитера и у крајњем утичу на рад јонских канала у мембранама неурона, мењајући степен њихове активности) ови лекови ремете многе физиолошке функције, доводећи до великог броја нежељених дејстава. Таква нежељена дејства, која представљају продужетак фармаколошког ефекта лека (и у литератури се означавају као „А“ тип нежељених дејстава) су најчешћа, и срећу се код свих антиепилептика. Тип „Б“ (идиосинкратска нежељена дејства) и тип „Ц“ (нежељена дејства која имитирају обољења) нежељених дејстава се јављају знатно ређе, и не код свих антиепилептика.

Карбамазепин и окскарбазепин имају слична нежељена дејства типша „А“, само су она слабије изражена код окскарбазепина. Осим гастроинтестиналних тегоба, јављају се диплопије, замућење вида, вртоглавица, поспаност, конфузија, атаксија, дискинезије, хипонатремија (због потенцијације дејства антидиуретског хормона) и код старих успорење срчаног рада. Карбамазепин може од „Б“ нежељених дејстава изазвати генерализовани еритем, Стивен-Џонсонов синдром, леукопенију и апластичну анемију, а од „Ц“ нежељених дејстава остеопорозу. Само карбамазепин индукује синтезу изоензима CYP3A4 у јетри, тако да убрзава елиминацију лекова који се метаболишу преко истог изоензима. То је посебно значајно за оралне контрацептиве, варфарин и циклоспорин, чија концентрација у крви (а тиме и ефекат) значајно опада ако се примењују заједно са карбамазепином.

Нежељена дејства **фенитоина** су такође бројна, и знатно учесталија при већим дозама. Јављају се тремор, нистагмус, замућен вид, атаксија, конфузија, гастроинтестиналне тегобе („А“ тип). Гингиве хипертрофишу, црте лица постају грубље, појављују се акне, а код жена хирзутизам. Као и карбамазепин, он индукује метаболизам других лекова и витамина. Услед повећање разградње, долази до недостатка фолне киселине и витамина Д, па се јављају мегалобластна анемија, атрофија малог мозга и остеомалација („Ц“ тип). Такође, убрзава метаболизам варфарина и циклоспорина.

У нежељена дејства **валпроичне киселине** и њених соли спадају гастроинтестиналне тегобе, ретко панкреатитис, пораст тежине због стимулације апетита, пролазна алопеција и раст коврџаве косе, синдром поликистичних оваријума, тромбоцитопенија, тремор, атаксија и конфузија. У прво време терапије, валпроична киселина може изазвати тежак хемијски хепатитис (то је посебно често код деце млађе од 3 године). Зато се за време увођења валпроичне киселине у терапију мора често контролисати функција јетре (пре свега ниво трансаминаза у серуму).

Карбамазепин, фенитоин и посебно валпроат имају **тератогени ефекат**, јер за неколико процената повећавају ризик од настанка дефеката неуралне цеви код деце трудница које су их користиле током првог тромесечја. Како би се спречило ово нежељено дејство, труднице које су принуђене да користе неки од ова три антиепилептика у првих 5 месеци трудноће такође узимају 5-10 милиграма фолне киселине дневно.

Нека од нежељених дејстава **ламотригина** су слична нежељеним дејствима карбамазепина: оспа, поспаност, диплопија, атаксија, главобоља, тремор. Међутим, ламотригин има једно специфично нежељено дејство: изазива *синдром сличан грипу*, највероватније због утицаја на синтезу простагландина. Поред тога, ако се ламотригин одмах примени у пуној дози код пацијента који га раније није примао, знатно расте ризик од настанка Стивен-Џонсоновог синдрома; зато је златно правило да се ламотригин уводи у терапију постепено, најпре са малим дозама које се постепено повећавају.

Слично карбамазепину и фенитоину**, фенобарбитал** може изазвати седацију, умор и конфузију. Код старих особа, могућа је појава парадоксалног узбуђења, а код деце хиперактивности. Доводи до дефицита фолне киселине, јер убрзава њен метаболизам у јетри. Због ометања метаболизма витамина Д доводи до остопорозе, а забележена је и појава обољења везивног ткива као што су синдром раме-шака, Пејронијева болест и плантарна фиброматоза. Слично фенитоину и карбамазепину, често доводи до осипа на кожи. Фенобарбитал убрзава метаболизам и многих лекова, што доводи до губитка њиховог терапијског ефекта (нпр. циклоспорина, варфарина, оралних контрацептива). Изазива психичку и физичку зависност.

Етосукцимид има врло мало нежељених дејстава (мучнина и анорексија). **Вигабатрин** осим уобичајених нежељених дејстава типа „А“ (поспаност, вртоглавица, атаксија) има и озбиљно нежељено дејство на ретину: доводи до дефеката у видном пољу. Зато му је употреба данас

ограничена само на оне болеснике који не реагују на другу антиепилептичку терапију. **Габапентин** може изазвати поспаност, атаксију, умор, диплопије, нистагмус и тремор. Код неких особа доводи и до повећања телесне тежине.

Топирамат се релативно добро подноси; највећи део нежељених дејстава се јавља у прве 4 недеље: поспаност, замор, отежан процес мишљења, конфузија. После дуже употребе, код неких болесника примећена је појава камена у бубрегу. Смањује знојење, па у летњем периоду може довести до хипертермије. Може изазвати и акутни глауком. **Тиагабин** понекад изазива тремор, слабљење концентрације, агресивност и летаргију. **Леветирацетам** може изазвати поспаност, депресивност, агресивност, веома ретко психотичне реакције; од нежељених дејстава типа „Б“ ретко изазива тромбоцитопенију.

Најчешћа нежељена дејства **бензодиазепина** су поспаност, слаба моторна координација, конфузија и губитак меморије. Ређе се јављају халуцинације, замагљен вид, парадоксална ексцитација и гастроинтестиналне тегобе. На бензодиазепине се ствара *толеранција*, и пацијенти постају психички и физички *зависни* после дуже употребе ових лекова. Ако се нагло прекине са узимањем бензодиазепина, настаје апстиненцијални синдром, који се састоји од следећих симптома: несанице, анксиозности, тремора, мишићне слабости, мучнине, хипералгезије и конвулзија (ретко се јављају).

У пракси је веома важно не заборавити да бензодиазепини имају адитивно депресивно дејство на ЦНС са многим другим лековима: алкохолом, другим седативима, антипсихотицима, антихистаминицима, антиепилептицима, опиоидима и антидепресивима.

Од новијих антиепилептика, **стирипентол** и **зонисамид** осим нежељених дејстава типа „А“ која су заједничка за све антиепилептике (поспаност, атаксија, вртоглавица, иритабилност) доводе до губитка телесне тежине пацијената. Стирипентол још изазива неутропенију, а зонисамид олигохидрозу, хипертермију и нефролитијазу (слично топирамату). За **есликарбазепин** осим нежељених дејстава типа „А“ нису забележена у већем броју озбиљна нежељена дејства која настају другим механизмима. Као што је раније већ било поменуто, **фелбамат** се сада изузетно ретко користи због тешког хепатитиса и апластичне анемије које може понекад изазвати.

КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИЕПИЛЕПТИКА

Пошто се антиепилептици понекад комбинују, постоји могућност да дође до интеракција између њих. Карбамазепин, фенобарбитал и фени-

тоин су снажни **индуктори** микрозомних ензима јетре, тако да они смањују концентрацију у крви антиепилептика који се примењују заједно са њима (на пример ламотригина). С друге стране, валпроат **инхибира** метаболизам фенобарбитала и ламотригина (што доводи до пораста њихове концентрације у крви), а фенитоин истискује из везе са протеинима плазме, доводећи до пораста концентрације слободне фракције лека у крви (а тиме до појачања ефекта фенитоина).

Антиепилептици се често комбинују са другим лековима, захваљујући њиховој дуготрајној примени и честим коморбидитетима код ових болесника. Због честог комбиновања са другим лековима, стварају се услови за настанак интеракција. Клинички су најзначајније следеће интеракције:

1. Антидепресиви и антипсихотици антагонизују дејство антиепилептика, тако да могу смањити праг за настанак конвулзија код особе која већ узима антиепилептике;
2. Фенобарбитал због индукције ензима јетре убрзава метаболизам и смањује ефекат трицикличних антидепресива, арипипразола, клозапина, блокатора канала за калцијум, хлорамфеникола, циклоспорина, такролимуса, кумаринских деривата, кортикостероида, естрогена, гестагена, еплеренона, инхибитора протеазе, теофилина, телитромицина;
3. Карбамазепин због индукције ензима јетре убрзава метаболизам и смањује ефекат трицикличних антидепресива, арипипразола, иматиниба, симвастатина, естрогена, гестагена, еплеренона, и телитромицина; с друге стране, дилтиазем, верапамил, трициклични антидепресиви и нефазодон повећавају концентрацију карбамазепина у серуму;
4. Метаболизам карбамазепина инхибирају и његову концентрацију у плазми повишавају кларитромицин, еритромицин, циметидин, флуоксетин, флувоксамин, и изониазид;
5. Метаболизам етосукцимида инхибира изониазид, а убрзава фенитоин;
6. Естрогени и рифампицин смањују концентрацију ламотригина у серуму;
7. Карбамазепин и окскарбазепин смањују ефикасност клопидогрела;
8. Окскарбазепин смањује концентрацију у крви естрогена, гестагена и иматиниба;
9. Метаболизам фенитоина инхибирају и његову концентрацију у крви повећавају амјодарон, хлорамфенкол, циметидин, флуконазол, флуоксетин, флувоксамин, сертралин, изониазид, топирамат, триметоприм и миконазол.
10. Фенитоин због индукције ензима јетре убрзава метаболизам и смањује ефекат трицикличних антидепресива, арипипразола, циклоспорина, кортикостероида, естрогена, гестагена, кумарина, еплеренона, иматиниба и телитромицина;
11. Топирамат убрзава метаболизам естрогена и гестагена;

12. Концентрацију валпроата у плазми смањују карбапенеми (меропенем и имипенем);
13. Циметидин инхибира метаболизам валпроата;
14. Када се валпроат примени заједно са оланзапином, расте ризик од нежељених дејстава, укључујући неутропенију;
15. Бриварацетам, један од новијих антиепилептика, релативно мало ступа у интеракције са другим лековима – фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и рифампицин убрзавају његов метаболизам и смањују површину испод криве концентрација бриварацетама у плазми/време за 19 – 45%.
16. Карбамазепин, фенитоин и фенобарбитал убрзавају метаболизам перампанела.

ЛЕЧЕЊЕ ШИЗОФРЕНИЈЕ

Први корак у лечењу шизофреније треба да буде потврђивање дијагнозе и искључивање психоза насталих због органских болести, лекова или злоупотребе различитих хемијских супстанци. Потом пацијенту треба дати антипсихотик оралним путем, у дози од 300 до 1000 мг хлорпромазинског еквивалента дневно (тј. који код антипсихотик да се одабере, доза треба да буде сличне ефикасности као поменуте дозе хлорпромазина). Данас се углавном терапија почиње неким од антипсихотика друге генерације, због мање израженог екстрапирамидног нежељеног дејства и одсуства нежељених антихолинергичких, антиадренергичких и проаритмијских ефеката. Антипсихотик треба у почетку дати у најнижој дози, која се затим постепено повећава до оптималног одговора пацијента. Антипсихотик се даје 4-6 недеља, после чега треба проценити какав је био његов ефекат. Ако је стање болесника добро, терапија се наставља, а ако лек није постигао жељени ефекат или има нежељена дејства која пацијент не може да подноси, лекар треба да пропише други антипсихотик.

Примена комбинације антипсихотика се не препоручује, сем ако се болест не повлачи на монотерапију. Уколико пацијент не узима редовно лекове, треба прећи са оралне терапије на примену антипсихотика у виду дуго-делујућих депо препарата. Данас се највише користе депо препарати халоперидола и рисперидона.

Ако пацијент узима неки од атипичних антипсихотика, треба периодично пратити биохемијске параметре из серума (гликемија, липиди, гликозилирани хемоглобин), како би се на време открили метаболички поремећаји.

Ако пацијент није задовољавајуће реаговао на најмање два антипсихотика дата током 4-6 недеља сваки, треба му прописати клозапин. Када се пропише клозапин, првих 18 недеља треба сваке недеље контролисати

крвну слику, а потом једном месечно. Клозапин се, као најефикаснији антипсихотик, прописује и у случајевима где пацијент и поред терапије другим лековима показује изразиту тенденцију да почини самоубиство или је и даље агресиван према околини.

У случају да пацијент не реагује повољно ни на један антипсихотик, или је у кататонији или тешкој депресији, може се применити електроконвулзивна терапија.

У случају да се код стабилног пацијента на терапији антипсихотиком развије депресија, треба је лечити антидепресивима.

Екстрапирамидна нежељена дејства се успешно лече антихолинергичким лековима, смањењем дозе антипсихотика или преласком на антипсихотик са слабије израженим екстрапирамидним ефектима. То посебно важи ако се код пацијента развије акутна дистоничка реакција после примене првих доза антипсихотика. У случају да се код пацијента јави акатизија током лечења антипсихотиком, може му се помоћи једним од следећих поступака: смањењем дозе антипсихотика, преласком на антипсихотик, применом бензодиазепина или применом бета блокатора. За лечење тардивне дискинезије данас постоје реверзибилни инхибитори везикуларног моноаминског транспортера 2 (VMAT2): **тетрабеназин, деутетрабеназин и валбеназин**. Ови лекови доводе до смањења количине допамина, серотонина и норадреналина у везикулама нервних завршетака, услед чега утичу на трансмисију; показало се да су ефикасни у смањењу невољних покрета код тардивне дискинезије, али и код Хантингтонове хореје.

У трудноћи особе са шизофренијом треба примењивати антипсихотике, јер је ризик од компликација нелечене шизофреније по мајку и плод већи од могућег тератогеног или фетотоксичног ефекта ових лекова.

ЛЕЧЕЊЕ АКУТНЕ ПСИХОЗЕ

Акутна психоза представља душевно стање у коме пацијент нагло изгуби осећај реалности, и има симптоме као што су сумануте идеје, халуцинације, илузије, поремећаји расположења и бизарна понашања. Пацијенти су понекада јако узнемирени и агитирани, а понекада не. У лечењу најпре треба покушати не-фармаколошке мере, тј. вербалним путем и смиреним држањем пацијента приволети да сарађује. Ако то не успе, примењује се медикаментозна терапија.

Лекови првог избора за акутну психозу су **рисперидон** (2 mg) и **оланзапин** (10 mg), оралним путем. Лек другог избора је халоперидол (2-5 mg), такође оралним путем. Ако није могуће пацијенту дати лекове оралним путем, онд атреба применити **оланзапин** 10 mg интрамускуларно или **халоперидол** 5 – 10 mg интрамускуларно или интравенски (опрезно). Са халоперидолом се успешно може комбиновати

антихистаминик **прометазин** (25 mg орално или у виду дубоке интрамускуларне инјекције), који има седативни ефекат и донекле сузбија екстрапирамидне ефекте халоперидола. Ако је примењен оланзапин, додатно се ***не смеју*** давати бензодиазепини, јер настају претерана седација и кардиореспираторна депресија. Уз остале антипсихотике може се додати **лоразепам** 1-2 mg орално или интрамускуларно, ако сам антипсихотик не смири пацијента.

Уколико уз акутну психозу пацијент има симптоме маније, антипсихотику се додаје литијум као стабилизатор расположења. С друге стране, ако је пацијент екстремно депресиван, може се антипсихотику додати антидепресив, или у тешким случајевима применити електроконвулзивна терапија.

ЛЕЧЕЊЕ ДЕЛИРИЈУМА

Делиријум или акутно конфузно стање је заправо синдром који се састоји од следећих симптома: губитак оријентације у времену, простору и према личностима, поремећај процеса мишљења и поремећај перцепције. Делиријум карактеристично има акутни почетак и ток са наизменичним побољшањима и погоршањима. Пацијент може бити хиперактиван или хипоактиван у току трајања делиријума. Изузетно често се делиријум јавља код старих пацијената који су хоспитализовани, јер то за њих представља велики психо-физички стрес (готово свака трећа особа старија од 65 година која буде хоспитализована доживи делиријум). Уколико се делиријум не лечи на време или се то ради неадекватно, могу заостати трајне последице у смислу трајног когнитивног оштећења.

Када утврдимо постојање делиријума, прво треба покушати да се разговара са пацијентом, како би се умирио. Истовремено тражимо узрок делиријума и покушавамо да га отклонимо (нпр. лек као узрок, дехидратација као узрок, инфекција као узрок, бол као узрок, итд.). Уколико пацијент не пристаје на разговор и отклањање узрока не доводи до смиривања делиријума, морају се применити лекови који могу да смире пацијента. Лекови избора за ову индикацију су **рисперидон** (2 мг), **оланзапин** (5-10 мг) или **халоперидол** (2 - 5 мг, други избор) оралним путем. Ако није могбуће дати лекове орално, **оланзапин** (10 мг) или **халоперидол** се примењују интрамускуларно. Бензодиазепине не треба примењивати, јер доводе до кардиореспираторне депресије у интеракцији са оланзапином, а такође код старих особа могу изазвати парадоксалну ексцитацију. Лечење антипсихотицима треба наставити најмање 7 дана, за које време би делиријум требало да се повуче.

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА АНТИПСИХОТИКА

Антипсихотици су лекови са пуно нежељених дејстава, јер делују преко више рецептора; њихова примена представља увек компромис између жељеног ефекта и штете коју изазивају нежељена дејства.

Због своје неселективности антипсихотици блокирају рецепторе и у другим допаминергичким путевима осим мезо-лимбичког и мезо-кортикалног пута. То је разлог појаве њихових најчешћих нежељених дејстава: синдрома сличног Паркинсоновој болести (акинезија, ригидитет и тремор), акутне дистоније (кривљење врата, главе, лица, окулогирне кризе, тризмус), акатизије (пацијент има осећај да непрестано мора да се креће, што прате напади хипермотилитета) и тардивне дискинезије (појава хореиформних покрета, тикова или дистонија после вишемесечне терапије, који се смањују после одмора) услед блокаде нигро-стријаталног пута; лучења млека (галактореје), аменореје, гинекомастије и губитка либида код мушкараца, и појачања либида код жена, све услед блокаде тубероинфундибуларног пута и повећане секреције пролактина (јавља се често код типичних антипсихотика, затим рисперидона и понекад оланзапина и зипрасидона). Екстрапирамидна нежељена дејства (Паркинсонизам, тардивна дискинезија, акатизија и дистоније) се посебно јављају код типичних антипсихотика који се чврсто везују за допаминске рецепторе, као што то чини халоперидол. Синдром сличан Паркинсонизму и акутне дистоније се лече применом антихолинергика (нпр. бензтропином), а акатизија смањењем дозе антипсихотика или додавањем мале дозе пропранолола. Тардивна дискинезија се раније сузбијала постепеним превођењем пацијента на други антипсихотик, обично на неки атипичних. Међутим, за лечење тардивне дискинезије данас постоје и реверзибилни инхибитори везикуларног моноаминског транспортера 2 (VMAT2): **тетрабеназин, деутетрабеназин и валбеназин**. Ови лекови доводе до смањења количине допамина, серотонина и норадреналина у везикулама нервних завршетака, услед чега утичу на трансмисију; показало се да су ефикасни у смањењу невољних покрета код тардивне дискинезије, али и код Хантингтонове хореје.

У последње време је схваћено да је хиперпролактинемија повезана са остеопорозом, па се код психотичних болесника који имају изражену хиперпролактинемију и остеопорозу често прелази на нови атипични антипсихотик арипипразол (јер он не подиже ниво пролактина).

Антипсихотици блокирају и мускаринске рецепторе, па често испољавају нежељена антихолинергичка дејства: опстипацију, отежано мокрење, сувоћу уста, отежано знојење, поремећај акомодације. Ови ефекти су посебно изражени код фенотиазинске групе типичних антипсихотика и код атипичног антипсихотика клозапина. У већим дозама антихолинергичке ефекте имају и оланзапин и кветиапин.

У извесној мери типични антипсихотици блокирају и α-адренергичке рецепторе што доводи до постуралне хипотензије и немогућности

ејакулације. Антипсихотици такође подешавају хипоталамички термостат на ниже вредности што резултира хипотермијом.

Сви антипсихотици потенцијално изазивају поремећаје ритма срца (посебно тиоридазин, који изазива продужење QT-интервала, и зипрасидон), делују седативно (фенотиазини и клозапин највише, па затим кветиапин и оланзапин), изазивају постуралну хипотензију (афенотиазини и клозапин највише, затим рисперидон и кветиапин) поремећаје у сексуалној сфери, делују проконвулзивно (посебно фенотиазини и клозапин) и код малог броја болесника изазивају хепатитис праћен иктерусом.

Ретко, али веома тешко нежељено дејство антипсихотика је тзв. неуролептички малигни синдром. Карактерише се мишићним ригором, порастом телесне температуре и хипотензијом са тенденцијом преласка у шокно стање. Лечи се пре свега престанком примене антипсихотика, леком који спречава ослобађање калцијума из саркоплазматског ретикулума (дантролен), бромокриптином и неспецифичним мерама за борбу против ацидозе и шока. Уколико је пацијент агитриран, треба га смирити применом бензодиазепина.

Због блокаде H_1 хистаминергичких рецептора, многи антипсихотици (посебно фенотиазини) изазивају седацију, па је то разлог да се једна, дневна доза лека узима увече, пре одласка у постељу.

Антипсихотици изазивају фотосензибилизацију, и могу се таложити у рожњачи, сочиву и ретини (тиоридазин може изазвати и ретинопатију).

Клозапин има посебну склоност ка изазивању неутропеније (нарочито код старих особа женског пола), па је неопходно пратити број леукоцита у периферној крви за време терапије овим леком. Друго нежељено дејство специфично за клозапин је сијалореја, која се јавља код око 90% болесника на том леку. Сијалореја је узрокована холинергичким дејством клозапина, тј. стимулацијом мускаринских рецептора. Уколико је сијалореја мање изражена, може се лечити локалном применом препарата ипратропијума или атропина (сублингвално или у виду инхалације); у тежим случајевима морају се применити антихолинергици системски, нпр. трихексифенидил, бипериден или бензтропин. Најзад, клозапин код неких пацијената у првих неколико месеци терапије може изазвати **миокардитис**, који ако се не лечи, доводи до срчане инсуфицијенције. Миокардитис се испољава болом у грудима, диспнејом, замором, отоцима на ногама, палпитацијама, ортопнејом и често повишеном температуром. При примени клозапина треба бити опрезан у првих неколико месеци, и у случају да се појави сумња на миокардитис, хитно урадити ЕКG и миокардне ензиме у серуму; ако се дијагноза миокардитиса постави, клозапин се мора хитно обуставити. По прекиду примене козапина обично долази до повлачења миокардитиса.

Неки од атипичних антипсихотика изазивају гојазност и метаболички поремећај у смислу настанка дијабетес мелитуса тип 2; у том смислу

највише делују клозапин и оланзапин. Најмању склоност за изазивање гојазности и дијабетеса тип 2 имају арипипразол и зипрасидон.

КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИПСИХОТИКА

Пошто се примењују дуго, метаболишу на цитохромима у јетри и делују преко више рецептора, антипсихотици имају велику склоност да ступају у интеракције са другим лековима. Поред тога, они се у пракси често комбинују са другим психотропним лековима (са антидепресивима, стабилизаторима расположења и бензодиазепинима), понекада и неоправдано, што додатно повећава вероватноћу настанка непожељних интеракција. Клинички најважније интеракције антипсихотика су следеће:

1. Макролидни антибиотици и флуорохинолони инхибирају метаболизам многих антипсихотика и тако повећавају њихову концентрацију у крви; такође, због блокаде калијумових канала у срцу ови антибиотици могу заједно са антипсихотицима продужити QTc интервал и довести до коморских аритмија, па и фибрилације. Примена макролидних антибиотика и флуорохинолона се не препоручује код пацијената на терапији антипсихотицима.
2. Од лекова за терапију туберкулозе, рифампицин убрзава метаболизам антипсихотика, а изониазид га инхибира: то доводи до снижења односно повећања концентрације антипсихотика у крви, а тиме и промене њиховог ефекта.
3. Примена антигљивичних лекова азола код пацијената на терапији антипсихотицима је такође скопчана са могућношћу неповољних интеракција. Кетоконазол, итраконазол и посаконазол су снажни инхибитори цитохрома 3А4, па значајно повећавају концентрацију антипсихотика у крви. Флуконазол и вориконазол знатно слабије инхибирају цитохроме, али зато продужавају QTc интервал и повећавају ризик од настанка коморских аритмија ако се дају заједно са антипсихотицима.
4. Антивирусни лекови такође значајно ступају у интеракцију са антипсихотицима. Инхибитор протеазе ритонавир инхибира цитохроме 3А4 и 2Д6, а индукује цитохром 1А2; због таквог дејства овај лек повећава концентрацију у крви већине антипсихотика, осим клозапина и оланзапина, чија концентрација опада у крви јер се метаболишу преко цитохрома 1А2. Други инхибитор протеазе индинавир само индукује цитохром 1А2, па је последица његове примене убрзање метаболизма клозапина и оланзапина. Ненуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе (ефавиренц, невирапин, етравирин) су индуктори цитохрома 3А4 и продужавају QTc интервал, док нуклеозидни инхибитори реверзне

транскриптазе (нелфинавир, саквинавир, атазанавир) инхибирају цитохром 3А4 и продужавају QTc интервал. Такође, лекови за терапију инфекције вирусом хепатитиса С (боцепревир, симепревир, комбинација паритапревир/омбитасвир/ритонавир/дасабувир, и комбинација елбасвир/гразопревир) инхибирају цитохром 3А4 и тако повећавају концентрацију у крви многих антипсихотика.

5. Антипсихотици појачавају хипотензивни ефекат општих анестетика;
6. Антипсихотици повећавају ризик од срчаних аритмија ако се примењују заједно са антиаритмицима који продужавају QTc-интервал или са метадоном;
7. Бета блокатори у интеракцији са антипсихотицима могу довести до брадикардије, коморских аритмија или хипотензије; аторвастатин и симвастатин када се примењују заједно са рисперидоном, кветиапином или халоперидолом код једног броја пацијената доводе до миопатије.
8. Антипсихотици повећавају концентрацију трицикличких антидепресива у крви.
9. Антипсихотици смањују антиконвулзивни ефекат антиепилептика; валпроат снижава ниво оланзапина у крви, док рисперидом повишава ниво валпроата у крви. Оланзапин заједно са валпроатом повећава ризик од настанка неутропеније и других нежељених ефеката.
10. Метаболизам арипипразола инхибирају флуоксетин, пароксетин, итраконазол и кетоконазол, а убрзавају рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин и кантарион.
11. Повећава се ризик од коморских аритмија ако се амисулприд даје заједно са амјодароном, дизопирамидом, метадоном, соталолом и диуретицима који дају хипокалемију.
12. Метаболизам клозапина убрзава карбамазепин, а успоравају флуоксетин, еритромицин, флувоксамин, пароксетин, инхибитори протеазе, сертралин или венлафаксин.
13. Повећава се ризик од агранулоцитозе ако се клозапин примењује заједно са хлорамфениколом, пеницилaмином, сулфонамидима или цитостатицима.
14. Када се оланзапин и бензодиазепини примене парентерално истовремено, може доћи до хипотензије, брадикардије и респираторне депресије.
15. Амјодарон, дизопирамид, парентерално примењен еритромицин,халоперидол и соталол повећавају проаритмогено дејство сулпирида;
16. Амјодарон, дизопирамид, моксифлоксацин и соталол повећавају проаритмогено дејство фенотиазина;
17. Пропранолол повећава концентрацију хлорпромазина у крви;
18. Амјодарон, дизопирамид, моксифлоксацин, сулпирид и соталол повећавају проаритмогено дејство халоперидола;

19. Флуоксетин инхибира, а рифампицин убрзава метаболизам халоперидола.

ПРЕВЕНЦИЈА ДУБОКЕ ВЕНСКЕ ТРОМБОЗЕ

Дубока венска тромбоза се често јавља услед дугог лежања пацијената у болници, посебно ако постоји више фактора који повећавају склоност ка згрушавању крви. Зато када се пацијент прими у болницу, треба прво одредити ***у коју групу ризика*** од дубоке венске тромбозе он спада. Када одредимо степен ризика, према томе изабирамо метод превенције тромбозе.

Постоје три групе пацијената према степену ризика:

1. Пацијенти са ниским ризиком (мање операције код покретних пацијената млађих од 40 година, не-хируршки пацијенти који су покретни) – није потребно давати профилаксу дубоке венске тромбозе, већ само инсистирати да пацијент што пре после интервенције почне да устаје из постеље;
2. Пацијенти са умереним ризиком (мање операције код особа између 40 и 60 година које немају факторе ризика, мање операције код особа са факторима ризика, веће операције код млађих од 40 година без фактора ризика, не-хируршки пацијенти који не могу да устају из постеље) – еластичне чарапе са постепеном компресијом + нефракционисани хепарин или нискомолекуларни хепарин или фондапаринукс или ривароксабан или дабигатран;
3. Пацијенти са високим ризиком (велике операције код старијих од 40 година са факторима ризика, замена кука или колена, фиксација прелома кука, велике трауме, повреде кичмене мождине, елективна неурохирургија, операције малигних тумора, тромбофилија или операције код особа које су већ имале тромбозу) - еластичне чарапе са постепеном компресијом + нискомолекуларни хепарин или фондапаринукс или ривароксабан или дабигатран или варфарин.

Фактори ризика за настанак дубоке венске тромбозе су: старост преко 60 година, пушење, терапија селективним модулаторима естрогених рецептора (тамоксифен, ралоксифен), инсуфицијенција срца, имобилизација, диготрајни венски катетери, повреда екстремитета, мијелопролиферативне болести, повреда екстремитета, гојазност, нефротски синдром, орална контрацепција, надокнада полних хормона у менопаузи, трудноћа и бабиње, операција у последња 3 месеца, траума, претходна венска тромбоза и хиперкоагулабилна стања (антифосфолипидни синдром, дефицит антитромбина, хепарином-индукована тромбоцитопенија, мутација фактора V Лајден, дефицит протеина C или S, хиперхомоцистеинемија, пароксизмална ноћна хемоглобинурија).

Профилактичка доза нефракционисаног хепарина је 5000 IJ супкутано на 8 или 12 сати, а нискомолекуларног хепарина 20-100 IJ/kg супкутано на дан. Варфарин се даје док се не постигне INR од 2,0 до 3,0. Доза фондапаринукса је 2.5 mg супкутано дневно, дабигатрана 150mg на 12 сати орално, и ривароксабана 10mg орално једном дневно. Трајање профилаксе је између 10 и 35 дана, зависно од степена ризика.

Један мањи проценат особа (до 5%) има тромбофилију, тј. због мутација гена који кодирају извесне факторе коагулације или антикоагулантне факторе, функција таквих фактора је поремећена, што доводи до повећане склоности венским тромбозама. Најчешће су мутације фактора који кодирају фактор 5 (Лајденова мутација), протромбин (G20210A мутација), и мутације које проузрокују дефицит протеина C, S или антитромбина 3. Иако особе које носе ове мутације имају већу склоност ка тромбози, она није толика да би оправдала континуирану тромбопрофилаксу ако претходно нису имале никакве тегобе. Међутим, ако особа са мутацијом добије тромбозу, ризик од рецидива је више од 10 пута већи него код особа са тромбозом, али без мутација. У таквој ситуацији вреди утврдити о којој се мутацији ради, и на основу тога и осталих фактора ризика треба проценити колико дуго ће се примењивати тромбопрофилакса, често и доживотно.

ЛЕЧЕЊЕ ДУБОКЕ ВЕНСКЕ ТРОМБОЗЕ

Дубока венска тромбоза се јавља код око 7.1 особа на 10,000 људи годишње. С обзиром да се тромб у дубоким венама може ширити у веће вене и да делови тромба могу да се откину и струјом крви доспу до плућне артерије, коју запуше (што се назива плућном емболијом), неопходно је да се дубока венска тромбоза **одмах** по постављању дијагнозе лечи антикоагулантним лековима.

Терапију дубоке венске тромбозе **треба започети неким од нискомолекуларних хепарина,** а не нефракционисаним хепарином, јер је са нискомолекуларним хепаринима смртност мања, и ређе се јављају крварења као компликација. Предност нискомолекуларних хепарина лежи и у чињеници да се ***они могу користити за лечење дубоке венске тромбозе и у амбулантним условима***, тј. код куће пацијената. Захваљујући повољнијој фармакокинетици нискомолекуларних од нефракционисаног хепарина, терапија нискомолекуларним хепаринима даје стабилне концентрације лека у крви, тј. ретко се дешава да концентрација лека досегне токсичне вредности, или да буде нижа од праговне концентрације.

Истовремено са применом нискомолекуларног хепарина пацијент треба да узима орални антикоагуланс из групе антагониста витамина К (нпр. варфарин или аценокумарол). Када се вредност INR-а повећа на 1,5 до 2,5, прекида се даља примена нискомолекуларних хепарина, а орални

антикоагуланс се надаље примењује 3-6 месеци ако је у питању прва тромбоза, и 12 месеци ако је у питању поновна тромбоза.

За поједине нискомолекуларне хепарине, какав је далтепарин, показано је да могу да се користе за лечење дубоке венске тромбозе сами, без оралних антикоагуланаса, током 6 месеци. Ефекти такве примене су готово исти као код комбиноване примене нискомолекуларних хепарина и оралних антикоагуланаса. Оваква примена је за сада резервисана за пацијенте који имају поред тромбозе малигну болест, или који не подносе оралне антикоагулансе из неког разлога.

Уместо варфарина, после 7 дана примене нискомолекуларних хепарина терапија се може наставити директним инхибитором тромбина, **дабигатран** етексилатом, или инхибитором фактора Ха, **едоксабаном**. Постоји и могућност да се дубока венска тромбоза лечи од почетка, без претходне примене нискомолекуларних хепарина, директним инхибиторима фактора Ха, **ривароксабаном** или **апиксабаном**. Када се примењују нови орални антикоагуланси (дабигатран, едоксабан, апиксабан ривароксабан) није потребно пратити ниво INR-а. Ипак, постоји једно важно ограничење за употребу дабигатрана, едоксабана и ривароксабана: не смеју се давати пацијентима чији клиренс креатинина је мањи од 30 ml/min.

Код дубоке венске тромбозе током трудноће не примењују се орални антикоагуланси због тератогеног ефекта, већ само нискомолекуларни хепарини.

Пошто је ризик од настанка посттромботског синдрома (хронична опструкција вене услед организације тромба и сужења вене) веома висок, месец дана после настанка прве тромбозе пацијент треба да почне да носи еластичне чарапе са постепеном компресијом. Чарапе треба да се носе наредних 11 месеци најмање.

ЛЕЧЕЊЕ ПЛУЋНЕ ЕМБОЛИЈЕ

Плућна емболија представља хитно стање код кога изненадно зачепљење плућне артерије (најчешће тромбом, у више од 70% пацијената) доводи до наглог оптерећења десне коморе, а у тежим случајевима и до акутне инсуфицијенције десне коморе. Овакво стање може бити опасно по живот (акутна смртност је око 10%), али ако се одмах предузме одговарајуће лечење, прогноза је код већине пацијената добра.

Начин лечења плућне емболије зависи од величине емболуса, односно од степена поремећаја кардиореспираторне функције. Ако је пацијент **хемодинамски стабилан** и није респираторно угрожен, плућна емболија се може лечити конзервативно, само антикоагуалансима. Уколико је пак величина емболуса толика да пацијент није хемодинамски стабилан, предузима се терапија која може довести до бар делимичног уклањања емболуса.

За **поновно успостављање протока** могу се користити инфузија добутамина, допамина (ако је срчани индекс смањен, а артеријски притисак нормалан), норадреналина (ако је артеријски притисак снижен) или адреналина (ако су присутни знаци шока). Да би се олакшао проток крви кроз плућну артерију, пацијенту са даје да удише азот-моноксид или аеросол простагландина Е1, простациклина. Повољан вазодилататорни ефекат на плућну артерију може имати инфузија инхибитора фосфодиестеразе 5, силденафила, као и блокатора ендотелинских рецептора, бонсетана. Поврх свега, пацијенту треба дати кисеоник преко носних катетера.

Обавезни део терапије за успостављање протока кроз плућну артерију **код тешке** плућне емболије праћене шоком је примена тромболитика: стрептокиназе, урокиназе или алтеплазе. Сви тромболитици се примењују интравенски, у виду инфузије различитог трајања. Стрептокиназа се даје у ударној дози од 250,000 ИЈ, током 30 минута, а затим 100,000 ИЈ/сат током 12-24 сата, или се даје 1,500,000 ИЈ једнократно, у инфузији која траје 2 сата. Рекомбинантни ткивни активатор плазминогена (алтеплаза) се даје интравенски у једнократној дози од 100 мг, током 2 сата. Хепарин се не сме давати истовремено са урокиназом и стрептокиназом, али се може примењивати заједно са алтеплазом. Због мање имуногености и нешто веће ефикасности данас се у првој линиј користи алтеплаза, док стрептокиназа и урокиназа све више постају опсолетни лекови. Ефикасност поменутих тромболитика у успостављању протока кроз плућну артерију је велика; код 92% пацијената долази до побољшања клиничке слике и ултрасонографског налаза. Највећи ефекат тромболитичка терапија има ако се примени у првих 48 сати, али је има смисла дати и до 14 дана после настанка плућне емболије. Алтернатива тромболитичкој терапији је сукциона емболектомија кроз интраваскуларни катетер пласиран до плућне артерије.

Тромболитици се **не примењују код лакших облика плућне емболије**, без акутног попуштања десне коморе. Разлог за то је висока учесталост озбиљних крварења код примене тромболитика (13%), при чему је посебно опасно интракранијално крвављење (јавља се код око 1.8% пацијената).

Код најтежих облика плућне емболије, може се у кардиохируршким центрима урадити оперативна емболектомија, или перкутана катетерска емболектомија/ фрагментација. Такве методе лечења у последњим клиничким студијама показују сличне или боље резултате од тромболитичке терапије.

Код свих пацијената са плућном емболијом се морају применити антикоагуланси. Првих 5 дана се заједно примењују нефракционисани хепарин (или нискомолекуларни) и варфарин или аценокумарол; пошто се после 5 дана успостави дејство оралних антикоагуланаса и INR буде између 2 и 3, прекида се даља примена хепарина. Орални антикоагуланси се надаље примењују још 6 месеци. Уместо антагониста витамина К могу се давати и директни орални

антикоагуланси: дабигатран и едоксабан се отпочињу после 7 дана иницијалне терапије нискомолекуларним хепарином, док се ривароксабан и апиксабан могу давати од почетка. Нискомолекуларни хепарини, дабигатран, ривароксабан и едоксабан се не примењују код особа са умереном и тешком бубрежном инсуфицијенцијом, као ни код особа које имају висок ризик од крварења.

Дужина примене антикоагулантне терапије после плућне емболије зависи од тога да ли је плућна емболија била **провоцирана или не** (провоцирана значи да је постојао јасан разлог настанка плућне емболије, нпр. хируршка интервенција после које је пацијент дуго мировао у постељи или слично). Ако је плућна емболија била проводирана, и јавила се по први пут, антикоагулантна терапија ***се може обуставити после 6 месеци***. Уколико је плућна емболија непровоцирана, или ако се јавила по други пут, пацијент мора да узима антикоагулантну терапију ***доживотно***.

Сви пацијенти са плућном емболијом треба да носе еластичне чарапе са градираном компресијом најмање годину дана.

Поред крварења, веома тешко нежељено дејство нефракционисаног хепарина и нискомолекуларних хепарина (ређе) је тромбоцитопенија, која се јавља од 5. до 14. дана од почетка примене ових лекова. Број тромбоцита опадне на мање од 100,000/mm^3, али је главни проблем код овог стања повећана учесталост тромбоза на крајевима екстремитета, што је праћено гангренама врхова прстију. Ова тромбоцитопенија са тромбозама се лечи применом директних инхибитора тромбина: лепирудина или аргатробана.

ЛЕЧЕЊЕ ДИСЕМИНОВАНЕ ИНТРАВАСКУЛАРНЕ КОАГУЛАЦИЈЕ

Код дисеминоване интраваскуларне коагулације (DIC) долази од згрушавања крви у ситним крвим судовима, што има две тешке последице: (1) због слабије перфузије крви долази до исхемије и оштећења виталних органа, и (2) због потрошње фактора коагулације и тромбоцита пацијент почиње дифузно да крвари у целом организму. Узроци DIC-а могу бити сепса, компликације трудноће и порођаја, тешке трауме, велике операције, малигни тумори, ујед змије и друго. DIC може бити акутно и хронично стање, када се теже дијагностикује.

Када се постави дијагноза DIC-а, треба учинити две ствари: **отклонити узрок** и **компензовати сам поремећај коагулације**. Пацијенту прво треба надокнадити изгубљени циркулаторни волумен инфузијама кристалоидних и колоидних раствора. Затим, ако пацијент наставља да крвари, посебно после почетка примене хепарина, потребно је надокнадити еритроците и факторе коагулације. Примењују се трансфузија ***опраних еритроцита и свеже замрзнута плазма***: на сваких 4-6 јединица опраних еритроцита дају се две јединице свеже замрзнуте плазме, која је богата факторима коагулације. Пацијенту треба дати и ***препарате***

тромбоцита, ако њихов број падне испод 20 x 10^9/L, или ако крварење не престаје на претходну терапију.

Истовремено са надокнадом факора коагулације и тромбоцита, пацијенту са DIC-ом треба дати ***хепарин интравенски***. Уколико је хепарин делотворан, стање болесника ће се поправити већ после 4-6 сати. Хепарин не треба применити код крварења у мозгу, отворених рана, скоре операције или тешке тромбоцитопеније.

Обично се DIC може зауставити узрочном терапијом, надокнадом фактора коагулације и крвних ћелија, и применом хепарина. Ако пацијент и поред свега наведеног не престаје да крвари, примењује се неки од инхибитора фибринолизе – ***епсилон-аминокапронска киселина или транексамична киселина***. Транексамична киселина је мање токсичан препарат, јер ређе изазива таложење фибрина у капиларима и исхемију виталних органа, затим хиперкалемију, хипотензију и коморске аритмије.

У Јапану је одобрена употреба тромбомодулина (рецептора за тромбин који га инактивира) и антитромбина за лечење дисеминоване интраваскуларне коагулације, али резултати у поређењу са хепарином нису импресивни – број болесника које треба лечити да би се избегао један смртни исход је око 20. У Србији антитромбин 3 је регистрован за хуману употребу, али нема међу одобреним индикацијама дисеминовану интраваскуларну коагулацију.

СУЗБИЈАЊЕ ПАТОЛОШКЕ ФИБРИНОЛИЗЕ

Фибринолиза је један од есенцијалних механизама који одржавају пролазност крвних судова, тј. спречавају њихово запушење тромбима. После активације, плазминоген прелази у плазмин који разграђује створени фибрин. Међутим, у одређеним ситуацијама фибринолиза је или претерана, или није пожељна, јер може разградити преко потребне тромбе који тек што су зауставили крварење. Тако су индикације за сузбијање фибринолизе, тј. за примену антифибринолитичких лекова: предозирање фибринолитичке терапије, претерана фибринолиза после простатектомије или операције на мокраћној бешици, екстракција зуба код особе са хемофилијом, трауматско крварење у оку, крварење после операција на срцу и абрупција плаценте. Антифибринолитичке лекове никако не треба користити код тромбоемболија и хематурије, а код пацијената са DIC-ом примена мора бити веома опрезна, да не би дошло до интензивирања оклузије ситних крвних судова.

Најкоришћенији антифибринолитици у медицинској пракси су транексамична киселина и епсилон-аминокапронска киселина. **Транексамична киселина** се може давати и орално (1-1.5 g 2-3 пута дневно) и интравенски (0.5 до 1 g три пута дневно у виду споре интравенске ињекције), док се **епсилон-аминокапронска киселина** примењује иницијално у дози од 5 g (орално или интравенски), а затим 1 g на сваки сат

орално или интравенски. Када се антифибринолитици дају интравенски, то се мора радити споро, да не би дошло до хипотензије.

Нежељена дејства транексамичне киселине су тромбоемболије, конвулзије, хипотензија и поремећаји у виђењу боја. Нежељена дејства епсилон-аминокапроичне киселине су мучнина, хиперкалемија, суфузије на коњуктиви, главобоља, миопатија и оспа.

ФИБРИНОЛИТИЧКА ТЕРАПИЈА ИНФАРКТА МИОКАРДА И МОЗГА

Инфаркт миокарда

Када настане инфаркт миокарда са елевацијом ST-сегмента или са појавом потпуно новог блока леве гране, једина каузална терапија лековима је примена фибринолитика. Ипак, данас се фибринолитици примењују само ако није могуће спровести перкутану коронарну интервенцију са инсерцијом стента, која се сматра ефикаснијом и безбеднијом терапијом. Фибринолитици доводе до претварања плазминогена у плазмин, ензим који разграђује интраваскуларни фибрин, а тиме и тромб који је зачепио коронарну артерију. Већина аутора и водича за лечење инфаркта миокарда са ST-елевацијом или новим блоком леве гране се слаже у препоруци да фибринолитике треба применити што пре по постављању дијагнозе, чак и пре него што је пацијент примљен у болницу. Најбољи резултати се постижу ако се тромболитици примене у првих 30 минута.

Стрептокиназа се примењивала интравенски, 1.5 милиона јединица, растворено у 50 ml 5% глукозе, као инфузија која траје 60 минута. С обзиром да се пацијенти често сензибилишу на стрептокиназу после прве примене, важило је правило да се код следеће примене тромболитика не користи стрептокиназа, већ хумани рекомбинантни активатор плазминогена (нпр. алтеплаза), да би се избегле евентуалне алергијске реакције. Данас се стрептокиназа више не користи и пракси, јер су на располагању безбеднији тромболитици који се једноставније примењују.

Алтеплаза је други фибринолитик који се може применити код инфаркта миокарда са ST-елевацијом. Бочице од 50 или 100 mg се растворе водом за ињекције до концентрације 1 mg/ml. Потом се интравенски примени болус ињекција од 15 mg, коју следи доза од 0.75 mg/kg алтеплазе у виду интравенске инфузије током 30 минута. Када претходна инфузија истекне, даје се још 0.5 mg/kg током наредних 60 минута.

У последње време се доста користи фибринолитик **тенектеплаза**. Доза тенектеплазе је 30-50 mg у виду интравенске болус ињекције која

треба да траје свега 5 секунди. Пре примене се бочица од 50 mg раствара са 10 ml воде за инјекције. **Ретеплаза** се такође примењује једноставно: 10 јединица се примени интравенски током 2 минута, а затим иста таква доза још једном после 30 минута.

Постоји горња временска граница за примену фибринолитика: 12 часова од појаве симптома и знакова исхемије. Такође, постоје апсолутне контраиндикације за примену фибринолитичке терапије: претходно интрацеребрално крварење, позната структурна васкуларна лезија интракранијално, малигни интракранијални тумор, активно крварење, сумња на дисекцију аорте и значајна повреда главе са могућношћу интрацеребралног крвављења.

Истовремено са применом фибринолитика треба применити аспирин и хепарин, или неки од нискомолекуларних хепарина. Посебно је добро испитана комбинација тенектеплазе и еноксапарина, која се показала ефикасном и довољно безбедном. Уколико је пацијент раније примао хепарин и доживео хепарином-индуковану тромбоцитопенију, треба применити бивалирудин (директни инхибитор тромбина) заједно са стрептокиназом или неким другим тромболитиком; нискомолекуларни хепарини такође могу да изазову тромбоцитопенију.

Аспирин се даје у једној дневној оралној дози од 160 до 325 мг (у облику таблете која се жваће). Нефракционисани хепарин се даје у интравенској болус дози од 60 IJ/kg, а затим као инфузија 12 IJ/kg/h, тако да се aPTT буде продужено између 1.5 и 2 пута. Еноксапарин се код особа млађих од 75 година даје у болус интравенској дози од 30 mg, а затим поткожно у дози од 1 mg/kg поткожно, на сваких 12 сати.

Инфаркт мозга

Од свих случајева инфаркта мозга, око 87% су изазвани исхемијом због тромбозе или емболије. Када је у питању исхемијски инфаркт мозга, индикована је примена тромболитика. Од тромболитика **стрептокиназа се не примењује**, јер у високом проценту пацијената изазива интракранијално крварење. Могу се применити алтеплаза или тенектеплаза.

Алтеплаза се примењује само уколико је прошло **мање од 3 сата** од настанка исхемијског мождано удара, и ако инфаркт није ни премали, ни превелики (на скали Националног здравственог института С.А.Д.-а скор мора бити између 4 и 22). Примена тенектеплазе још није стандардизована. Главно нежељено дејство примене алтеплазе је интракранијално крварење (код око 2.2% пацијената).

Алтеплаза се примењује у виду интравенске инфузије, у дози од 0.9 мг/кг, током 60 минута. Око 10% дозе на почетку инфузије се примени у болусу.

Апсолутне контраиндикације за примену фибринолитика код исхемијског инфаркта мозга су: интракранијално крварење присутно или у

анамнези, сумња на субарахноидно крварење, постојање артерио-венске малформације у мозгу, систолни притисак виши од 185 mm живиног стуба, дијастолни притисак виши од 110 mm живиног стуба, број тромбоцита мањи од 100 x 10^9/L, INR већи од 1.7, акутна траума, акутно унутрашње крварење, повреда главе или мождни удар у претходна 3 месеца, епилептички напад са неуролошким дефицитом постиктално и пункција артерије на месту које се не може притиснути у последњих 7 дана.

Код исхемијског инфаркта мозга се уз фибринолитик **не примењују** антикоагулантни, нити антиагрегациони лекови, јер се ризик од интракранијалног крварења превише повећава.

ПРЕВЕНЦИЈА ТРОМБОЗЕ ИНТРАВАСКУЛАРНОГ СТЕНТА

Тромбоза интраваскуларног (најчешће интракоронарног) стента се јавља релативно ретко, код око 1.9% пацијената. Највећи број тромбоза настаје у прва 2 дана по уградњи стента. Када дође до тромбозе стента, смртност пацијената износи око 20% у шестомесечном периоду.

Од не-фармаколошких мера, на ризик од тромбозе највише утиче **брзина постављања стента**: уколико је она већа (тј. ради се под вишим притиском крви), ризик од тромбозе стента је мањи, и обрнуто.

Клиничке судије су показале да су антигрегациони лекови ефикаснији од антикоагулантних у превенцији тромбозе стента. Стандардна превенција данас подразумева примену **ацетилсалицилне киселине и неког од блокатора P2Y12 рецептора за аденозин дифосфат истовремено (тзв. „двојна антиагрегациона терапија“)**. У почетку је од блокатора P2Y12 рецептора био коришћен само клопидогрел, али када је утврђено да око 40% особа има смањену активност цитохрома који од клопидогрела (који је заправо про-лек) ствара активан метаболит, што значи да изостаје пун антиагрегациони ефекат, уместо клопидогрела се користе тикагрелор или прасугрел.

Двојна антиагрегациона терапија се примењује годину дана ако је стент уграђен због акутног коронарног синдрома, и шест месеци ако је уграђен због стабилне ангине пекторис.

Савремени стентови су направљени тако да отпуштају лекове који спречавају пролиферацију ендотелних ћелија, и тиме спречавају запушење стента због хиперплазије интиме. Најчешће се користе стентови који отпуштају сиролимус или паклитаксел. Ови стентови добро спречавају запушење ендотелним ћелијама, али неке студије указују да они повећавају учесталост тромбозе стента, посебно тзв, касна зачепљења. За сада ови стентови остају у употреби, уз обавезну примену антиагрегационих лекова.

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА АНТИКОАГУЛАНТНИХ ЛЕКОВА

Нежељена дејства оралних антикоагулантних лекова – антагониста витамина К (варфарин, аценокумарол, фениндион) су релативно честа, и обухватају појаву крвављења у дигестивном тракту и ЦНС-у, тромбозу поткожних вена са некрозом масног ткива (у дојкама и глутеалном пределу, због снижења активности протеина С у плазми) и, ретко, оштећење јетре. Тромбоза поткожних вена се јавља на самом почетку терапије (у прва 2-3 дана), док још није успостављен антикоагулантни ефекат. Ретко се јављају дијареја, алопеција, некроза танког црева и ливидни прсти на стопалима. Фениндион понекад може да пребоји урин розе или наранџасто. Због сталне могућности да изазову крварење, орални антикоагуланси су контраиндиковани у свим стањима где постоји повећана могућност крвављења са тешким последицама: ако постоји пептички улкус, код малигне хипертензије, бактеријског ендокардитиса, тромбоцитопеније и сличних стања.

Варфарин, аценокумарол и фениндион делују тератогено ако се примене у прва три месеца трудноће, а у друга два триместра често изазивају крварења у органима и ткивима плода. Зато се ови лекови никада не дају у трудноћи. Антикоагулчантни ефекат у трудноћи се постиже применом нискомолекуларних хепарина.

Ако дође до крварења услед примене оралних антикоагулантних лекова – антагониста витамина К, њихову примену треба обуставити и пацијенту дати 5 мг витамина K_1 споро интравенски, концентрат фактора коагулације или свеже замрзнуту плазму.

Новији орални антикоагуланс **дабигатран** такође може као нежељено дејство изазвати крварење, сличне учесталости као код антагониста витамина К. Поред тога, дабигатран изазива гастроинтестиналне тегобе и алопецију. У случају да изазове крварење, ефекат дабигатрана се може прекинути ***идаруцизумабом***, хуманизованим Fab фрагментом антитела који се везује са дабигатран и његове метаболите, и тако спречава њихово дејство на тромбин.

Ривароксабан, такође орални антикоагуланс новијег датума, као нежељено дејство изазива крварење и мучнину. Поред тога, ретко може изазвати хипотензију, тахикардију, тромбоцитопенију, алопецију и болове у екстремитетима.

Апиксабан, трећи директни орални антикоагуланс који је у употреби код нас, од нежељених дејстава у значајној мери има само крварење. Остала нежељена дејства која су забележена се веома ретко јављају, па остаје питање да ли су заиста изазвана апиксабаном или не. Крварење које настане услед дејства ривароксабана или апиксабана се може прекинути применом **андексанета алфа** (рекомбинантни инактивирани фактор Ха који се директно везује са ривароксабан или

апиксабан, и тако спречава њихов ефекат на активни фактор Ха) или концентрат четири фактора коагулације (II, VII, IX и X).

Најчешћа нежељена дејства **хепарина** су крвављење и тромбоцитопенија. Тромбоцитопенија се јавља код око 5-30% пацијената, и може бити "рана" и "одложена". "Рана" тромбоцитопенија се јавља одмах по примени хепарина, и пролазног је карактера. "Одложена" тромбоцитопенија настаје 4-10 дана од почетка примене лека, и последица је стварања антитела на комплекс хепарина и тромбоцитног фактора 4. Одложена тромбоцитопенија се још назива и "хепарином-индукована тромбоцитопенија", и подразумева пад броја тромбоцита за 50% (или испод 150 x 10^9/L). Главни проблем за пацијента у овом стању није сам смањен број тромбоцита, већ парадоксална склоност тромбозама и настанак тромба у артеријама екстремитета, што често резултира гангренама прстију или целог екстремитета. Нискомолекуларни хепарини такође могу да изазову тромбоцитопенију, али то чине далеко ређе од нефракционисаног хепарина. Нискомолекуларни хепарин који најређе од свих изазива тромбоцитопенију је фондапаринукс. Хепарином-индукована тромбоцитопенија се лечи применом директних инхибитора тромбина: аргатробана, лепирудина или бивалирудина.

Поред два већ поменута нежељена дејства, хепарин може изазвати грозницу, алопецију, остеопорозу, болове у костима, некрозу коже и хипоалдостеронизам са хиперкалемијом. Као и оралне антикоагулансе, хепарин не треба давати у стањима код којих постоји склоност настанку крвављења са тешким последицама.

И нефракционисани и нискомолекуларни хепарини могу изазвати смањено лучење алдостерона, што у крајњем доводи до хиперкалемије.

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА АНТИАГРЕГАЦИЈСКИХ ЛЕКОВА

Ацетилсалицилна киселина, као најстарији лек из ове групе, има доста познатих нежељених дејстава: озбиљно гастроинтестинално крвављење, погоршање бронхијалне астме и иритацију гастроинтестиналног тракта. Ако се користи у другој половини трудноће, може изазвати крварење у материци и одложити настанак порођаја. Мајке које доје децу треба да избегавају аспирин, јер се он налази у млеку и код деце може изазвати Рејов синдром. За време и непосредно после хируршке интервенције треба обуставити примену аспирина, све док се не успостави сигурна хемостаза.

Тиклопидин поред крварења (учесталост око 5%) може изазвати озбиљна нежељена дејства: мучнину и дијареју код 20% болесника, неутропенију код 1% болесника, и хиперлипидемију код 1-10% болесника.

Нежељена дејства **дипиридамола** су: конфузија, болови у трбуху, хипотензија са тахикардијом, главобоља, алергијске реакције и повећана учесталост крварења за време и после хируршких интервенција.

Клопидогрел и прасугрел од нежељених дејстава најчешће изазивају гастроинтестиналне тегобе и крварење. Клопидогрел ређе изазива леукопенију, тромбоцитопенију и парестезије, а ретко вртоглавицу, панкреатитис, васкулитис и алергијске манифестације. Пацијенти на терапији прасугрелом се могу жалити на главобољу и пораст крвног притиска. Веома ретко клопидогрел и прасугрел могу изазвати тромботичку тромбоцитопенијску пурпуру.

Тикагрелор изазива као нежељена дејства крварење, брадиаритмије, диспнеју или апнеју у сну, и веома ретко тромботичку тромбоцитопенијску пурпуру.

Ептифибатид као нежељено дејство има крварење и тромбоцитопенију. **Тирофибан** изазива крварење, брадикардију, анемију и реверзибилну тромбоцитопенију.

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА ФИБРИНОЛИТИКА

Најчешћа нежељена дејства после примене фибринолитика су мучнина и повраћање. Најозбиљније нежељено дејство при примени фибринолитика је крвављење (на месту примене лека, у дигестивном тракту илу ЦНС-у). Може се сузбити применом фактора коагулације, инхибицијом претварања плазминогена у плазмин помоћу транексамичне киселине или директном инхибицијом плазмина апротинином.

Када се фибринолитици користе за лечење инфаркта миокарда, после настанка реперфузије, могу се јавити аритмије. Код лечења инфаркта мозга и плућне емболије, после реперфузије може доћи до едема мозга или плућа.

Понекада се код пацијената који примају фибринолитике јавља хипотензија, која се може сузбити успоравањем инфузије лека и подизањем ногу болесника.

Сви тромболитици могу ретко да изазову алергијске реакције првог типа, а посебно стрептокиназа. Да би се спречила појава алергијске реакције у ситуацији када је пацијент раније већ примао стрептокиназу, приликом следеће примене тромболитичке терапије треба изабрати неки од мање имуногених лекова, као што су алтеплаза или тенектеплаза.

Веома ретко примена стрептокиназе може изазвати Гилан-Бареов синдром.

КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ОРАЛНИХ АНТИКОАГУЛАНАСА

Орални антикоагуланси су лекови који су познати по томе да имају велики број интеракција, и да последице њихових интеракција могу бити веома тешке (крварење или тромбоза). Зато је НЕОПХОДНО код сваког болесника који је на хроничној антикоагулантној терапији проверити приликом увођења новог лека у терапију могућност интеракција коришћењем доступних „проверавача“ интеракција (Lexicomp, Micromedex, Medscape, Epocrates), и затим прилагодити терапију. У даљем тексту су наведене само неке од многих интеракција са потенцијално тешким последицама.

Дејство оралних антикоагуланаса у смислу склоности крвављењу појачавају сви нестероидни антиинфламаторни лекови, а посебно диклофенак и кеторолак.

Најзначајнији орални антикоагуланс, **варфарин**, је заправо рацематска смеша подједнаких количина "S" и "R" изомера. "S" изомер је око 5 пута активнији од "R" изомера. Ови изомери се метаболишу преко различитих цитохрома, тако да ступају у интеракције са различитим лековима. Метаболизам "R" изомера инхибирају следећи лекови: циметидин и омепразол. Метаболизам "S" изомера инхибирају сулфинпиразон, метронидазол и комбинација триметоприм-сулфаметоксазол. Амјодарон је лек који се издваја по томе што инхибира метаболизам и "S" и "R" изомера. Сви поменути лекови због инхибиције метаболизма појачавају ефекат варфарина.

С друге стране, лекови који убрзавају метаболизам варфарина, карбамазепин, фенитоин, барбитурати и рифампицин, слабе антикоагулантни ефекат варфарина. Витамин К директно антагонизује дејство варфарина и аценокумарола.

Дејство и **варфарина и аценокумарола** појачавају аспирин (због антиагрегационог ефекта), клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, дипиридамол, анаболички стероиди, азитромицин, цефалоспорини, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, еритромицин, фибрати, флуконазол, флуороурацил, норфлоксацин, офлоксацин, тамоксифен, тироидни хормони и трамадол.

Метаболизам **фениндиона** инхибира амјодарон, и тако појачава његов аникоагулантни ефекат. Антикоагулантни ефекат фениндиона појачавају аспирин и други антиагрегациони лекови, анаболички стероиди, фибрати, нестероидни антиинфламаторни лекови, тетрациклини и тироидни хормони. С друге стране, антикоагулантни ефекат фениндиона умањују естрогени, гестагени и витамин К.

Нови орални антикоагуланси такође ступају у доста интеракција са потенцијално озбиљним последицама. Ривароксабан и апиксабан се метаболишу преко цитохрома, па ступају и интеракцију са лековима који инхибирају или индукују цитохроме; осим тога, оба лека користе Р-гликопротеинску пумпу, па интерагују и са лековима који се везују за ту

пумпу. С друге стране, дабигатран се не метаболише преко цитохрома, али користи Р-гликопротеинску пумпу. Ситуацију додатно компликују чињенице да се сва три лека (ривароксабан, апиксабан и дабигатран) отежано излучују у случају инсуфицијенције бубрега или јетре, и да је њихова примена контраиндикована ако постоји тешка инсуфицијенција јетре или ако је клиренс креатинина мањи од 25 ml/min.

Антикоагулантни ефекат **ривароксабана и апиксабана** појачавају кетоконазол, итраконазол, посаконазол, вориконазол и ритонавир, због инхибиције њиховог метаболизма на цитохромима.

Концентрацију **дабигатрана** у плазми повишавају дронедарон, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, циклоспорин и верапамил, због инхибиције везивања за Р-гликопротеинску пумпу.

Нестероидни антиинфламаторни лекови повећавају ризик од крварења код пацијената који примају нове оралне антикоагулансе.

КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ХЕПАРИНА

И нефракционисани, и нискомолекуларни хепарини ступају у сличне интеракције са другим лековима. **Појачање антикоагулантног ефекта хепарина** настаје ако се истовремено користе други антикоагуланси или антиагрегациони лекови, нестероидни антинфламаторни лекови, тромболитици, цитостатици (јер доводе до тромбоцитопеније), декстран 40 или етакринска киселина. Неки антибиотици, као што је пиперацилин са тазобактамом, појачавају антикоагулантни ефекат нискомолекуларних хепарина. **Слабљење антикоагулантног ефекта хепарина** настаје ако се истовремено дају антихистаминици, дигоксин, тетрациклини, витамин Д или глицерилтринитрат у инфузији. Треба имати у виду да се ***код бубрежне инсуфицијенције излучивање нискомолекуларних хепарина јако смањује***, па је неопходно смањити дозе; код таквих пацијената последице евентуалних интеракција нискомолекуларних хепарина са другим лековима могу бити посебно тешке.

Пошто хепарини смањују лучење алдостерона у надбубрегу, смањује се елиминација јона калијума у бубрезима, па пацијенти имају тенденцију да им расте калијум у серуму. Ако се хепарини дају заједно са алискиреном (блокатор ренина), АЦЕ-инхибиторима, диуретицима који штеде калијум, суплементима који садрже калијум или блокаторима рецептора за ангиотензин, може доћи до **хиперкалемије**.

КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ АНТИАГРЕГАЦИЈСКИХ ЛЕКОВА

Тиенопиридини (клопидогрел, прасугрел и тиклопидин) су заправо про-лекови, који се под дејством цитохром оксидазе CYP2C19 и CYP3A4 у јетри претварају у активне облике. Лекови који инхибирају ове цитохроме ће смањити синтезу активних облика тиенопиридина, а тиме и њихов антиагрегациони ефекат. Омепразол може да инхибира цитохром CYP2C19 и тако теоретски смањи антиагрегациони ефекат ових лекова, али су публиковани подаци о клиничком значају ове интеракције контроверзни. Блокатори канала за калцијум дихидропиридинског типа инхибирају активност цитохрома CYP3A4 у јетри, што може довести до смањеног ефекта тиенопиридина, али то није јасно показано у клиничким студијама и клиничкој пракси. Осим ове две групе лекова, теоретски би и други инхибитори CYP2C19 могли да успоре настанак активних метаболита и тиме смање антиагрегациони ефекат: кетоконазол, флуконазол, вориконазол, етравирин, флуоксетин, флувоксамин, итд.).

Постоји више студија са супротстављеним резултатима које су се бавиле питањем да ли истовремена примена блокатора преузимања серотонина (који имају антиагрегациони ефекат у извесној мери) и класичних антиагрегационих лекова повећава ризик од крварења. Одговор на то питање још није дефинитиван, али се такве интеракције не могу за сада искључити.

Слична ситуација је и са аторвастатином, који мада инхибира цитохром CYP3A4 у јетри, не смањује ефикасност клопидогрела и других тиенопиридина.

Ниједан од антиагрегационих лекова не утиче на метаболизам варфарина, тако да фармакокинетских интеракција нема. Међутим, сви антиагрегациони лекови када се дају заједно са варфарином повећавају ризик од нефаталних и фаталних крварења, због кумулативног дејства на хемостазу уопште.

Ибупрофен се везује за исто место као и аспирин на циклооксигенази у тромбоцитима, и тиме **слаби** антиагрегациони ефекат аспирина. Још увек није јасно колики је клинички значај ове интеракције, али се препоручује избегавање истовремене примене ова два лека. Ако се аспирин и ибупрофен ипак морају применити код истог пацијента, препоручује се да се ибупрофен примени или 30 минута после оралне дозе аспирина или најмање 8 сати пре примене аспирина.

Истовремена дуготрајна примена антиагрегационих лекова и нестероидних антиинфламаторних лекова може да повећа ризик од гастроинтестиналног крварења, па такву ситуацију треба избегавати. У случају да је истовремена примена неопходна, пацијенту треба дати и блокатор хистаминских H2 рецептора (ранитидин или фамотидин), јер се онда ризик од гастроинтестиналног крвављења смањује.

Недавно је откривена још једна важна интеракција између **морфина и блокатора P2Y12 рецептора** за аденозин дифосфат (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел). Морфин, који се иначе даје код инфаркта миокарда, смањује биоискористљивост ових антиагрегационих лекова и донекле њихову активност, тако да антиагрегациони ефекат слаби, па су пацијенти под већим ризиком од поновног инфаркта. Разматра се могућност примене фентанила уместо морфина, јер постоје извесни докази да је интеракција са фентанилом слабија, али дефинитивни закључак још није донет.

ЛЕЧЕЊЕ ПРЕДОЗИРАЊА ОРАЛНИХ АНТИКОАГУЛАНАСА И ХЕПАРИНА

Предозирање оралних антикоагуланаса

Ако се INR повећа изнад 5, код већине пацијената је довољно прекинути даљу примену оралног антикоагуласа и дати оралним или парентералним путем **1-2.5 mg витамина K_1**; ако нема крварења, то је обично довољно за нормализацију INR-а у року од дан-два. INR треба мерити на 6 до 12 сати, и чим се спусти испод 5, треба поново увести орални антикоагуланс у смањеној дози.

Ако је INR већи од 9, треба прекинути даљу примену оралног антикоагуласа и дати **5 мг витамина К1,** орално, поткожно или интравенски. Интравенску примену треба избегавати због могуће анафилактоидне реакције. INR треба мерити на 6 до 12 сати, и чим се спусти испод 5, треба поново увести орални антикоагуланс у смањеној дози.

Ако је предозирање варфарина изразито, може се десити да после два дана ефекат примењеног витамина K_1 престане; тада треба поновити исту дозу витамина K_1.

У случају да је повишен INR праћен са **крварењем**, пацијенту одмах треба дати факторе коагулације, криопреципитат или свеже замрзнуту плазму, јер једино ти препарати могу без одлагања зауставити крварење. Да би витамин К деловао, потребно је да прође дан-два.

Предозирање хепарина

Ако се нефракционисани или нискомолкуларни хепарини предозирају, долази до крварења. Тада треба применити лек који неутралише хепарин: протамин сулфат. Сваких 100 јединица нефракционисаног или ни-

скомолекуларних хепарина неутралише 1 mg протамин сулфата. Протамин сулфат (1%-тни раствор) треба применити у виду споре интравенске инјекције (траје најмање 10 минута), у максималној дози до 50 mg. Протамин сулфат може изазвати хипотензију и тешку анафилактоидну реакцију, па зато приликом примене треба у приправности држати антишок-терапију.

ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕЧЕЊЕ ОДБАЦИВАЊА ТРАНСПЛАНТАТА БУБРЕГА

И превенција и лечење одбацивања трансплантата бубрега се обављају уз помоћ имуносупресивних лекова. Примена имуносупресива после трансплантације бубрега се може поделити на 3 фазе:

1. **Индукциона терапија** – подразумева интензивну употребу имуносупресива у првих неколико дана или недеља после трансплантације. У овој фази се користе ***антитела против лимфоцита*** (антитимоцитни глобулин, тимоглобулин или ОКТ3 – моноклонско IgG антитело мишијег порекла против CD3 комплекса на мембрани лимфоцита) или моноклонска антитела ***против рецептора за интерлеукин 2,*** базиликсимаб и даклизумаб. Антитела против лимфоцита су ефикаснија, па се користе код пацијената са високим ризиком од одбацивања трансплантата; међутим, пошто смањују број лимфоцита, доводе до озбиљних нежељених дејстава као што су лимфопролиферативне болести, цитомегаловирусне инфекције и друге инфекције. Базиликсимаб и даклизумаб се користе код пацијената који имају умерени или мали ризик од одбацивања трансплантата; ови лекови се добро подносе, јер не смањују број лимфоцита.
2. **Имуносупресија одржавања** – класична имуносупресија одржавања је трострука терапија: **<u>калцинеурински инхибитор (циклоспорин или такролимус) + антиметаболит (азатиоприн или микофенолат мофетил) + преднизолон.</u>** У новије време, после појаве сиролимуса, се покушава примена имуносупресије одржавања која неће имати калцинеурински инхибитор или код које се преднизолон постепено укида, али право место таквих протокола тек остаје да се утврди. *Када се бира између циклоспорина и такролимуса*, треба имати у виду да је такролимус ефикаснији од циклоспорина (ређе се јављају акутна одбацивања трансплантата), и да ређе изазива хипертензију и хиперлипидемију. С друге стане, циклоспорин треба дати пацијентима који имају висок ризик од настанка дијабетеса мелитуса после трансплантације, јер је тај ризик са циклоспорином далеко мањи него са такролимусом. *Када се бира између азатиоприна и микофенолат мофетила*,

треба изазвати овај други лек, јер је мање токсичан, а ефикаснији од азатиоприна.

3. **Лечење акутног одбацивања трансплантата** – ако и поред профилактичке примене имуносупресива настане акутна реакција одбацивања трансплантата, онда се мора применити такозвана "спасилачка" терапија. Акутно одбацивање трансплантата може бити **хиперакутно** (одмах по васкуларизацији трансплантата до 1 сат после), **убрзано акутно одбацивање** (од 24 сата до 7 дана после трансплантације) и **"обично" акутно одбацивање** (у првих 6 месеци од трансплантације). Док се хиперакутно одбацивање не може лечити, и завршава се увек губитком трансплантата, код убрзаног акутног одбацивања терапија има смисла.

   Терапија коју треба применити код акутног одбацивања трансплантата зависи од врсте одбацивања. Постоје три врсте: **Т-лимфоцитно одбацивање, В-лимфоцитно одбацивање и мешовито одбацивање**. О којој се врсти одбацивања ради може се рећи само на основу биопсије трансплантата и хистолошког прегледа. Ако је у питању Т-лимфоцитно одбацивање, у лакшим случајевима (блажа хистолошка слика) се примењују само високе дозе кортикостероида, а у тежим случајевима антитимоцитни имуноглобулин заједно са кортикостероидима. Када је одбацивање Б-лимфоцитног типа и догађа се у року од године дана од трансплантације, спроводи се плазмафереза, примењују високе дозе кортикостероида и интравенски имуноглобулини; такође се дозе имуносупресива из терапије одржавања повећавају. Акутно одбацивање трансплантата В-лимфоцитног типа које се догађа после годину дана од трансплантације се лечи применом само кортикостероида и интравенских имуноглобулина, без плзмаферезе. Мешовити тип одбацивања се лечи комбинацијом наведених терапијских приступа.

ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕЧЕЊЕ ОДБАЦИВАЊА ТРАНСПЛАНТАТА ЈЕТРЕ

За разлику од трансплантације бубрега, после трансплантације јетре се **индукциона имуносупресивна терапија не примењује рутински, већ код око 20% болесника**. Разлог за овакав приступ је већа отпорност јетре на активацију имуног система. Ако се индукциона терапија ипак примењује, користе се даклизумаб и базиликсимаб (моноклонска антитела против рецептора за интерлеукин 2), или антитимоцитни имуноглобулин, или алемтузумаб (анти С25 моноклонско антитело).

Имуносупресија одржавања се најчешће заснива на примени комбинације **инхибитора калцинеурина (циклоспорин или такролимус) и кортикостероида**. Тој комбинацији се може додати антиметаболит (најбоље микофенолат мофетил) или инхибитор протеин киназе сисара за коју се везује рапамицин (сиролимус), што омогућава да се доза инхибитора калцинеурина или кортикостероида смањи, а тиме смањи и ризик од нежељених дејстава ових лекова. Инхибитори калцинеурина су нефротоксични и неуротоксични, кортикостероиди изазивају остеопорозу, Кушингов синдром и дијабетес, антиметаболити доводе до цитопенија, а сиролимус доводи до цитопенија, хиперлипидемије, отежаног зарастања рана и тромбозе хепатичне артерије.

Лечење акутног одбацивања трансплантата – ако и поред профилактичке примене имуносупресива настане акутна реакција одбацивања трансплантата јетре, онда се мора применити такозвана "спасилачка" терапија. Акутно одбацивање трансплантата може бити **хиперакутно** (одмах по васкуларизацији трансплантата до 1 сат после), **убрзано акутно одбацивање** (од 24 сата до 7 дана после трансплантације) и **"обично" акутно одбацивање** (најчешће после 7 до 14 дана). Док се хиперакутно одбацивање не може лечити, и завршава се увек губитком трансплантата, код убрзаног и "обичног" акутног одбацивања лечење може бити ефикасно. Слично као код одбацивања трансплантата бубрега, терапија зависи од врсте одбацивања, које може бити тројако: **Т-ћелијско рано одбацивање (до 6 месеци од трансплантације), Т-ћелијско касно одбацивање (после 6 месеци од трансплантације), В-ћелијско и хронично**. Врста и тежина одбацивања се процењују на основу биопсије јетре танком иглом. Рано Т-ћелијско одбацивање се лечи ако је благо умереним дозама кортикостероида, а ако је умерено или тешко високим дозама кортикостероида и антитимоцитним имуноглобулином уколико нема одговора на кортикостероиде. Касно Т-ћелијско одбацивање се лечи комбинацијом кортикостероида и антитимоцитног имуноглобулина. Уколико је В-ћелијско одбацивање акутно (јавља се у првих неколико недеља од трансплантације), лечи се плазмаферезом, интравенским имуноглобулинима и ритуксимабом, бортезомибом или екулизумабом. Ако је В-ћелијско одбацивање хронично, лечи се бортезомибом. Најзад, код хроничног одбацивања трансплантата пацијенту треба повећати дозе имуносупресивних лекова до максимума, или заменити имуносупресиве које је пацијент примао до одбацивања, све док се одбацивање не заустави. После престанка процеса одбацивања, дозе имуносупресива се могу постепено смањивати.

ПРЕВЕНЦИЈА И ЛЕЧЕЊЕ ОДБАЦИВАЊА ТРАНСПЛАНТАТА СРЦА

Слично као код трансплантације бубрега, превенција и лечење одбацивања трансплантата срца се обављају уз помоћ имуносупресивних лекова кроз 3 фазе:

1. **Индукциона терапија** – подразумева интензивну употребу имуносупресива 7 до 14 дана после трансплантације. У овој фази се користе ***антитела против лимфоцита*** (антитимоцитни глобулин, тимоглобулин или ОКТ3 – моноклонско IgG антитело мишијег порекла против CD3 комплекса на мембрани лимфоцита) или моноклонска антитела ***против рецептора за интерлеукин 2,*** базиликсимаб и даклизумаб. Антитела против лимфоцита су ефикаснија, па се користе код пацијената са високим ризиком од одбацивања трансплантата; међутим, пошто смањују број лимфоцита, доводе до озбиљних нежељених дејстава као што су лимфопролиферативне болести, цитомегаловирусне и друге инфекције. Базиликсимаб и даклизумаб се користе код пацијената који имају умерени или мали ризик од одбацивања трансплантата; ови лекови се добро подносе, јер не смањују број лимфоцита и не доводе до веће склоности инфекцијама.
2. **Имуносупресија одржавања** – као и после трансплантације бубрега, класична имуносупресија одржавања је трострука терапија: **калцинеурински инхибитор (циклоспорин или такролимус) + антиметаболит (азатиоприн или микофенолат мофетил) + преднизолон.** После годину до две, преднизолон се уз постепено смањење дозе може потпуно укинути, тако да пацијент остаје са само два лека. Код пацијената који развију васкулопатију у трансплантираном срцу и имају инсуфицијенцију бубрега се у терапију уводи сиролимус, што омогућава смањење дозе калцинеуринских инхибитора.
3. **Лечење акутног одбацивања трансплантата** – ако и поред профилактичке примене имуносупресива настане акутна реакција одбацивања трансплантата срца, онда се мора применити такозвана "спасилачка" терапија. Она зависи од тежине одбацивања, које се процењује на основу хистолошке слике биоптираног миокарда, и од хемодинамског статуса пацијента. Ако је хистолошка слика блага и нема хемодинамских промена, акутно одбациване се не мора посебно лечити, већ пацијент може наставити са имуносупресијом одржавања. Ако је хистолошка слика блага, али постоји хемодинамско попуштање, примењују се високе дозе кортикостероида. Када је хистолошка слика умерена или тешка, а нема хемодинамских промена, терапија се такође састоји од високих доза кортикостероида. Најзад, у случају умерене или тешке хистолошке слике и присутног хемодинамског попуштања

организма, примењује се комбинација кортикостероида и антитимоцитног имуноглобулина.

ИМУНОСУПРЕСИВНА ТЕРАПИЈА БОЛЕСТИ ВЕЗИВНОГ ТКИВА И БИОЛОШКА ТЕРАПИЈА РЕУМАТОИДНОГ АРТРИТИСА

Болести везивног ткива обухватају реуматоидни артритис, системски лупус еритематозус, склеродерму, полимиозитис/дерматомиозитис и мешовиту болест везивног ткива. У основи свих ових болести налази се аутоимуни процес, који оштећује здраво ткиво и доводи до симптома и знакова болести. Зато се у лечењу свих болести везивног ткива користе **имуносупресивни лекови**.

Имуносупресивна терапија може бити **"класична"**, када се користе лекови малих молекула који недовољно специфично инхибирају аутоимуни процес, или **"биолошка"**, када се користе антитела или други протеински препарати који делују изразито специфично, везујући се за само један рецептор или неки други функционални протеин, тако да је аутоимуни процес инхибиран у тачно дефинисаном делу. "Класична" имуносупресивна терапија због недовољно специфичног дејства има знатно више нежељених ефеката од "биолошке".

У оквиру "класичне" имуносупресивне терапије код свих болести се користе кортикостероиди, који имају брз и снажан имуносупресиван и антиинфламаторни ефекат, тако да пацијенти брзо осете побољшање. Међутим, због бројних нежељених дејстава, кортикостероиди се примењују што је могуће краће, и замењују другим имуносупресивима: метотрексатом код реуматоидног артритиса, циклофосфамидом или микофенолат мофетилом код лупуса, циклофосфамидом код склеродерме, и метотрексатом, азатиоприном или микофенолат мофетилом код полимиозитиса/дерматомиозитиса.

"Биолошка" имуносупресивна терапија се највише користи код реуматоридног артритиса, обично заједно са метотрексатом. Користе се **лекови који инхибирају фактор некрозе тумора алфа**, цитокин који иначе активира лимфоците и полиморфонуклеаре и доводи до стварања других про-инфламаторних цитокина и појачања инфламације. Фактор некрозе тумора алфа инхибирају **етарнецепт** (солубилни рецептор за фактор некрозе тумора алфа), **инфликсимаб** (химерно моноклонско антитело против фактора некрозе тумора алфа) и **адалимумаб** (рекомбинантно моноклонско антитело које се везује за фактор некрозе тумора алфа). Ови лекови се примењују поткожно или интравенски, са размаком од једне до више недеља. Обично их пацијенти добро подносе (уз мању иритацију на месту примене), али повећавају ризик од настанка опортунистичких инфекција (нпр. туберкулозе) и демијелинизирајућих неуро-

лошких болести. Зато је пре увођења ових лекова потребно искључити постојање латентне туберкулозе. Још увек није јасно да ли ови лекови повећавају и ризик од малигних болести. Инфликсимаб има још једно специфично нежељено дејство – може да погорша стање код пацијената са срчаном инсуфицијенцијом и да повећа ризик од смртног исхода код таквих болесника.

Абатацепт је рекомбинантни протеин који се састоји од Fc фрагмента хуманог IgG антитела и екстраћелијског дела молекула који инхибира Т-лимфоците (CTLA4); такође се може користити у лечењу реуматоидног артритиса. Абатацепт се везује истовремено за CD80 и CD86 молекуле на мембрани лимфоцита (ко-стимулација).

Ритуксимаб је хуманизовано мишије моноклонско антитело које се везује за CD20 антиген на В-лимфоцитима, доводећи до смрти тих ћелија и смањења имуног одговора.

У последњој деценији су почела да се користе и моноклонска антитела против рецептора за интерлеукин 6: **тоцилизумаб и сарилумаб**. Њихова нежељена дејства су слична нежељеним дејствима инхибитора фактора некрозе тумора алфа. Ови лекови се примењују парентерално, са размаком од једне или више недеља.

"Биолошка" терапија доводи до побољшања код око 60% пацијената са реуматоидним артритисом. До сада су ови лекови најдуже коришћени две године код истог пацијента; у току су клиничке студије које испитују ефикасност и безбедност дуготрајније примене.

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА ИМУНОСУПРЕСИВА

Због супресије имуног одговора и недовољно специфичног механизма дејства, лекови из ове групе имају значајна нежељена дејства. Због чињенице да супримирају имуни одговор расте учесталост инфекција и малигних болести код свих лекова из ове групе.

Циклофосфамид своју активну групу (хлор-етил-амин) везује за нуклеинске базе у ДНК и доводи до грешака приликом репликације. Нежељена дејства су последица његовог основног фармаколошког дејства: неутропенија, тромбоцитопенија, алопеција, хеморагични циститис. ***Азатиоприн***, као прекурсор меркаптопурина, такође омета нормалну синтезу ДНК. Меркаптопурин се, као лажни нуклеотид, уграђује у ДНК ћелија које се брзо деле тако да при поновној репликацији долази до грешака и смрти ћелије. Меркаптопурин такође оштећује крвне лозе, доводи до анемије, леукопеније и тромбоцитопеније, а може оштетити и јетру. Главна нежељена дејства азатиоприна су супресија костне сржи, гастроинтестиналне тегобе, повећана склоност инфекцијама и канцерогеност.

Метотрексат је аналог фолне киселине који блокира дихидрофолат-редуктазу, смањује синтезу тетрахидрофолне киселине и омета функционисање ензима чији је кофактор метил-тетрахидрофолна киселина. Најважнији ензим из ове групе је тимидилат-синтетаза, чија блокада онемогућава стварање тимидилата, једног од 4 нуклеотида неопходних за синтезу ДНК. Метотрексат доводи до анемије, леукопеније и тромбоцитопеније.

Микофенолат мофетил је нови цитотоксични имуносупресив који инхибира синтезу гуанозина. Користи се за спречавање одбацивања трансплантата бубрега, јетре и срца у првих 6 месеци после операције, често заједно са циклоспорином и кортикостероидима. Тренутно је ефикаснији од свих осталих имуносупресива за ову индикацију. Доводи до оштећења костне сржи и повећава учесталост карцинома коже и лимфног ткива.

Као што се може приметити, када се примењују цитостатици као имуносупресиви, неопходна је једнонедељна контрола крвне слике болесника. Уколико дође до наглог пада броја леукоцита или тромбоцита, индикован је прекид терапије.

Циклоспорин, пептидни антибиотик (циклични пептид са 11 аминокиселина) растворљив у мастима, блокира диференцијацију Т-лимфоцита у раним фазама успостављања имуног одговора. Везује се за протеин цитоплазме, цитофилин С; тај комплекс инхибира ензим калцинеурин фосфатазу, што доводи до смањења синтезе и ослобађања многих цитокина, као што су интерлеукини 2, 3 и 4, интерферон алфа и фактор некрозе тумора. Циклофосфамид поседује изразито *нефротоксично* дејство, па се током терапије мора контролисати урин и ниво креатинина у серуму. Осим тога, изазива хипергликемију, хиперлипидемију, хирзутизам, неуропатију и благ хепатитис. У истој групи антибиотика налази се и нови лек, ***такролимус.*** Механизам дејства и нежељена дејства су му слична као код циклоспорина.

Сиролимус је структурно сличан такролимусу, али делује другачијим механизмом. Инхибира цитоплазматску серин-треонин киназу (молекул за који се везује рапамицин), и тиме спречава пролиферацију Т-лимфоцита. Користи се само у комбинацији са циклоспорином, за превенцију акутног одбацивања трансплантираног бубрега. Сиролимус доводи до цитопенија, хиперлипидемије, отежаног зарастања рана и тромбозе хепатичне артерије.

Антилимфоцитни и антитимоцитни глобулини се користе за спречавање одбацивања трансплантата, посебно ако су се кортикостероиди показали неуспешним. Како се у крви налазе претежно Т-лимфоцити, антилимфоцитни глобулин пре свега супримира ћелијски имунитет. Нежељена дејства ових препарата су анафилактичка реакција, серумска болест и настанак хистиоцитног лимфома на месту вишеструког иницирања глобулина.

Муромонаб-CD3 (ОКТ3) је моноклонско антитело добијено из крви мишева, које се везује за CD3 антиген на Т лимфоцитима. Последица везивања муромонаба за CD3 антиген је инхибиција активације Т лимфо-

цита, тако да они губе своју функцију. Лек се користи за спречавање одбацивања трансплантата бубрега, јетре или срца, као и за смањење броја Т лимфоцита у костној сржи донатора (пре трансплантације). Нежељена дејства обухватају едем плућа, повишену температуру, повраћање и анафилактичку реакцију.

Нежељена дејства **базиликсимаба и даклизумаба**, моноклонских антитела које се везују за рецептор за интерлеукин 2, и користе у индукционој терапији ради профилаксе одбацивања трансплантата бубрега или срца, су: анафилактоидне реакције, настанак дијабетеса, хепатотоксичност опортунистичке инфекције и лимфопролиферативне болести.

КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ИМУНОСУПРЕСИВА

Захваљујући чињеници да се имуносупресиви користе готово увек у комбинацијама, постоје клинички значајне интеракције између ових лекова, које могу довести до озбиљних клиничких последица. Да би се непожељне последице избегле, неопходно је да се ове интеракције познају, и да се периодично прати серумска концентрација имуносупресива, уз одговарајуће корекције дозе.

Циклоспорин (за разлику од такролимуса) инхибира ентерохепатичку рециркулацију **микофенолне киселине** (која настаје од про-лека микофенолат мофетила) због инхибиције MRP2 транспортера у жучним каналићима и цревном епителу. Услед ове инхибиције, долази до смањења серумског нивоа микофенолне киселине за чак 50%. Да би се очувао имуносупресивни ефекат микофенолат мофетила код пацијената који истовремено примају циклоспорин, потребно је удвостручити дневну дозу са једног на два грама микофенолат мофетила. Такролимус, који спада у групу калцинеуринских инхибитора као и циклоспорин, не утиче на серумски ниво микофенолне киселине, па га је зато лакше у пракси комбиновати са микофенолат мофетилом.

Циклоспорин се метаболише преко цитохрома CYP3A4 у јетри, и истовремено тај ензим инхибира. Пошто се сиролимус метаболише преко истог изоензима, истовремена примена **циклоспорина и сиролимуса** доводи до пораста серумских концентрација оба лека. Последица ове интеракције може бити испољавање токсичних ефеката циклоспорина на бубрегу.

Због метаболизма преко CYP3A4 циклоспорин ступа у интеракције са осталим лековима који могу да инхибирају или индукују активност овог ензима. Тако ће познати инхибитори активности CYP3A4 макролиди, имидазоли, хлорамфеникол, сок од грефрута и инхибитори протеазе доводити до пораста концентрације циклоспорина у серуму, а познати индук-

тори CYP3A4 карбамазепин, фенобарбитал и рифампицин доводити до смањења серумске концентрације циклоспорина.

С друге стране, због изразитог нефротоксичног нежељеног дејства циклоспорина, његова истовремена примена са другим нефротоксичним лековима (нпр. аминогликозиди, ванкомицин, амфотерицин B, нестероидни антиинфламаторни лекови, итд.) повећава ризик од оштећења овог органа.

Примећено је да престанак примене **кортикостероида** код пацијената који су више месеци истовремено примали кортикостероиде и такролимус доводи до пораста серумских концентрација **такролимуса** за 10 до 35%. Сматра се да је то последица престанка стимулаторног дејства кортикостероида на активност CYP3A4 преко кога се метаболише такролимус и на P гликопротеин, који такролимус избацује из цревног епитела, али за ту претпоставку нема довољно доказа који би је потврдили.

Сви имуносупресиви ступају у интеракције са живим вакцинама, омогућавајући претерано размножавање микроорганизама из вакцине који изазивају тешку системску инфекцију организма. Такође, када се примењују заједно са другим врстама вакцина, које не садрже живе организме, имуносупресиви спречавају настанак специфичног имунитета. Зато је примена имуносупресива са вакцинама **контраиндикована**. Истовремена примена више имуносупресива делује адитивно на имуни систем и доводи до његове тешке супресије, што резултира неконтролисаним развојем инфекција узрочницима који иначе нису много вирулентни, па их називамо опортунистички микроорганизми.

ПРИМЕНА АНТИБИОТИКА КОД ПАЦИЈЕНАТА У ИМУНОСУПРЕСИЈИ

Пацијенти са трансплантираним органом и имуносупресивном терапијом

Пре трансплантације солидног органа код пацијента треба излечити све могуће фокусе будуће системске инфекције (нпр. уринарну инфекцију, денталне инфекције, и слично). Такође треба пацијента вакцинисати против пнеумокока, инфлуенце, варичеле и хепатитиса B. За време саме операције трансплантације примењује се рутинска антибиотска профилакса као и код осталих великих хируршких интервенција.

После обављене трансплантације код пацијената који су под ризиком од гљивичних инфекција (нпр. ако су били колонизовани Аспергилусом или Кандидом пре трансплантације, или су имали скоро неку гљивичну инфекцију) примењује се профилакса антигљивичним леком. Инвазивне гљивичне инфекције се могу јавити код пацијената којима је

трансплантиран неки од органа са учесталошћу од чак 56%. Примена профилаксе код пацијената са ризиком смањује стопу гљивичних инфекција на само 10%. У профилактичке сврхе се најчешће даје **флуконазол**, мада је могућа примена и амфотерицина Б.

Када је у питању профилакса бактеријских инфекција антибиотицима, оправдана је примена комбинације **сулфаметоксазол-триметоприм** током 6 месеци, која спречава инфекцију уринарног тракта, и инфекцију нокардијом, листеријом, токсоплазмом или пнеумоцистом. Профилактичка употреба ванкомицина, хинолона или других антибиотика не смањује учесталост бактеријских инфекција, али повећава учесталост пацијената код којих се јавила инфекција ванкомицин-резистентним ентерококом. Такође треба додати капи нистатина или гел са клотримазолом оралним путем, како би се спречио настанак инфекција.

Ацикловир или **валацикловир** треба давати бар месец дана код особа које су херпесвирус-серопозитивне. **Валганцикловир** или ганцикловир се дају профилактички код особа које примају веће дозе имуносупресива, или постоји серопозитивност на цитомегаловирус код њих или донора. Такође се препоручује вакцинација пацијената пре трансплантације, и то против инфлуенце, хепатитиса Б и варичела-зостер вируса. Примена живих вакцина је контраиндикована.

Ако се код трансплантираних пацијената инфекција ипак јави, онда је она обично узрокована мултирезистентним сојевима, па треба одмах започети терапију комбинацијом антибиотика која делује и на мултирезистентни псеудомонас и на метицилин-резистентни стафилокок (карбипенем или полусинтетски пеницилин проширеног спектра заједно са гликопептидом).

Пацијенти са малигном болешћу који примају хемиотерапију

Није потребно примењивати профилаксу бактеријских или гљивичних инфекција код пацијената са солидним туморима код којих се очекује да ће епизода неутропеније после примене куре хемиотерапије трајати мање од 7 дана. Профилакса вирусне инфекције се код ових пацијената спроводи само ако су они претходно имали епизоде инфекције херпесвирусом. Међутим, код пацијената са малигним туморима крвних ћелија, антибиотска профилакса је индикована када настане тешка неутропенија (апсолутан број неутрофила испод 0.5×10^9/L). У профилакси се најчешће примењују флуорохинолони.

Када се појави инфекција код пацијената који примају хемиотерапију, лечење антимикробним лековима треба започети што пре, и изабрати антимикробни лек који ће бити делотворан против највероватнијег узрочника. Одмах треба применити антимикробне лекове са најјачим дej-

ством, тј. највећом вероватноћом да ће бити делотворни, и то искључиво парентералним путем.

Пацијенти са фебрилном неутропенијом

Ако код пацијента који је примао хемиотерапију број леукоцита падне испод 1,5 x 10^9/L, и он добије повишену телесну температуру (орална температура изнад 38.3°C), вероватноћа да има успостављену бактеријску или гљивичну инфекцију је преко 50%. Такво стање називамо фебрилном неутропенијом, и оно се сматра ургентним. Тада треба одмах применити снажне широкоспектралне антибиотике (карбипенеме или полусинтетске пеницилине проширеног спектра заједно са гликопептидом), све до изолације узрочника и испитивања његове осетљивости, када се терапија може усмерити према изолату. Вероватноћа гљивичне инфекције се може проверити мерењем присуства манана и галактоманана у серуму пацијента (то су молекули из ћелијског зида гљивица, манан од Кандиде, а галактоманан од Аспергилуса), па се у случају позитивног резултата укључује и антигљивична терапија.

Пацијенти који примају инхибиторе фактора некрозе тумора алфа

Пацијенти са реуматоидним артритисом који примају етарнецепт, инфликсимаб или адалимумаб су под посебним ризиком од настанка ***туберкулозе***. Зато пре примене ових лекова треба проверити да ли пацијент можда има латентну туберкулозу, па ако је тако, треба одмах укључити антитуберкулотике. Поред туберкулозе, код ових пацијената се могу појавити и гљивичне инфекције.

ПРИМЕНА КОРТИКОСТЕРОИДА У ЛЕЧЕЊУ МАЛИГНИХ ТУМОРА КРВИ

Кортикостероиди се користе као део протокола лечења ***акутне лимфоцитне леукемије***. У фази **индукције** према тзв. "Линкер" протоколу примењује се 60 mg/m^2 преднизона дневно, оралним путем, подељено на три дозе, током првих 28 дана лечења. Ако се 28. дана лечења на биопсији костне сржи примете малигне ћелије, преднизон се даје у истој дози од 29. до 42. дана. У фази **консолидације** се 14 дана примењује 60 mg/kg преднизона дневно, оралним путем, подељено на три дозе. У терапији **одржавања** котикостероиди се **не користе**. Код неких других протокола за лечење акутне лимфоцитне леукемије, уместо преднзона се користи дексаметазон.

Кортикостероиди се користе и у лечењу ***хроничне лимфоцитне леукемије***. Тада се примењују у оквиру комбиноване терапије, по циклусима, обично у првих 5 дана циклуса. Циклуси цитостатске терапије се понављају на 21 до 28 дана. Најчешће се користи преднизон, у дневној дози од 30 до 100 mg/m². Понекада се преднизон може користити и као једини лек, у дози 20-30 mg/m² дневно, у прве три недеље месечног циклуса.

У лечењу ***Хоџкиновог лимфома*** кортикостероиди се користе у склопу МОПП протокола (циклофосфамид, винкристин, прокарбазин и преднизон). Доза преднизона је 40 mg/m² дневно, орално, од 1. до 14. дана месечног хемиотерапијског циклуса. Ако се у неком од других протокола за лечење Хоџкиновог лимфома користи блеомицин, пре његове примене треба дати хидрокортизон, 100 mg интравенски у једној дози.

Када је у питању лечење ***не-Хоџкинових лимфома***, преднизон или дексаметазон су незаобилазни чланови многих терапијских протокола. Преднизон се даје орално, у дози од 50 до 100 mg/m² дневно, у првих 5 дана месечних терапијских циклуса.

Преднизон је и саставни део терапијских протокола за ***мултипли мијелом***. Примењује се обично у дневној дози од 60 mg/m², орално, током 5 дана месечних терапијских циклуса. У неким протоколима се уместо преднизона користи дексаметазон (40 mg/m²/дан). У новије време се у лечењу мултиплог мијелома користе нови, ефикаснији лекови, па се кортикостероиди у новим протоколима примењују и у мањим дозама од наведених.

ПРИМЕНА КОРТИКОСТЕРОИДА У ЛЕЧЕЊУ АУТОИМУНИХ БОЛЕСТИ И ЊИХОВА НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА

Кортикостероиди се користе системски у лечењу многих аутоимуних болести, укључујући реуматоидни артритис, системски лупус еритематодес и полимиозитис, а код остеоартритиса и бурзитиса се примењују интраартикуларно и периартикуларно. Они су врло ефикасни у контроли симптома и знакова инфламације, али не утичу на саму прогресију болести. Обично се примењују на почетку лечења, са циљем да се симптоматологија смири, или приликом егзацербација. Кортикостероиди заправо дају времена другим лековима, који могу да зауставе напредовање болести, да остваре свој ефекат.

Због великог броја озбиљних нежељених дејстава, кортикостероиде хронично примењујемо у најмањим делотворним дозама, оралним путем. Најчешће се за хроничну примену користе преднизон или његов активни метаболит преднизолон. У периодима егзацербације кортикостероиди се неколико дана примењују у високим дозама, парентерално (нпр. метил-

преднизолон, 1 грам дневно). Интраартикуларно се примењују триамцинолон хидрохлорид или метилпреднизолон ацетат. Интраартикуларне инјекције кортикостерида не треба примењивати више од 4 пута годишње, јер може доћи до оштећења зглобне хрскавице. Када се примењује интраартикуларна инјекција, неопходно је строго поштовати принципе асепсе и антисепсе, јер би евентуално уношење инфекције имало катастрофалне последице.

После везивања за свој интраћелијски рецептор, кортикостероиди контролишу експресију гена. Повећава се експресија липокортина, који смањује синтезу фосфолипазе A_2 и миграцију леукоцита. Липокортин такође смањује синтезу простагландина и леукотриена.

Кортизол (хидрокортизон) је у крви највећим делом везан за алфа$_2$-глобулин (90%), а остатак је делом везан за албумин, а делом слободан. Само слободни кортизол је активан, док се везани део понаша као депо кортизола, који је у равнотежи са слободним. Време полу-елиминације кортизола је 60-90 минута; највећи део кортизола се у јетри редукује до тетрахидрокортизола и тетрахидрокортизона, затим коњугује и излучује у урину. Преднизилон се после оралне примене апсорбује у целости. Иако је време полуелиминације око 3 сата, преднизолон се може примењивати једном дневно, јер ефекти трају више од 24 сата.

Нежељена дејства кортикостероида су директно зависна од примењене дневне дозе и дужине примене. Када је год могуће, дневну дозу преднизолона треба смањити на 5-7.5 mg дневно (најбоље да се примени у једној јутарњој дози, јер је тада иначе највећа секреција кортизола), што представља еквивалент дневне физиолошке секреције кортизола у надбубрегу. Такође, дужина примене треба да буде што је могуће краћа, али не на уштрб контроле болести за коју се кортикостероид користи.

Кортикостероиди могу изазвати пептички улкус, посебно ако пацијент истовремено узима и нестероидне анти-инфламаторне лекове. Такође, код примене дуже од неколико месеци долази до настанка остеопорозе; остеопороза се може спречити ако пацијент истовремено узима бифосфонате и витамин D. Кортикостероиди изазивају и атрофију коже, психотичне манифестације, хипертензију и катаракту, повећавајући ризик од инфекција гљивицама, вирусима и микобактеријама. Осим ових нежељених дејстава, кортикостероиди изазивају и: миопатију, дијабетес, глауком и психијатријске поремећаје (агитација, несаница, психоза, хипоманија, иритабилност, анксиозност, нестабилно расположење).

Ако је пацијент примао кортикостероиде више од неколико недеља, доћи ће до супресије коре надбубрежне жлезде, тако да при наглом престанку примене може настати Адисонова криза (хипонатремија, хиперкалемија, хипотензија). Примену кортикостероида треба прекидати врло постепено, кроз неколико месеци. И пар година по постепеном престанку примене кортикостероида пацијент може упасти у Адисонову кризу, уколико постоје стресна стања (операција, тежа инфекција, траума); оваква компликација се може спречити применом додатне дозе кортикостероида, пре или у моменту када наступи такво стање.

ПРИМЕНА КОРТИКОСТЕРОИДА У ЛЕЧЕЊУ ЕДЕМА И ЊИХОВА НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА

Кортикостероиди се већ више деценија користе са успехом у лечењу едема који настаје око тумора мозга. Механизам дејства котрикостероида се састоји у инхибицији фосфолипазе A_2 (која иначе доводи до ослобађања арахидонске киселине), стабилизацији мембрана лизозома, побољшању перитуморске микроциркулације и смањењу експресије васкуларног ендотелног фактора раста, који иначе повећава пропустљивост капилара.

За смањење едема око тумора мозга највише се користи **дексаметазон**, у дози од 4 до 16 mg дневно. Пуни ефекат се постиже после 1-3 дана. Дексаметазон за разлику од осталих кортикостероида нема минералокортикоидни ефекат, што је није повољна околност, јер би теоретски могао да доведе до хипонатремије, која погодује развоју едема мозга. Зато неки истраживачи сматрају да је боље примењивати преднизон уместо дексаметазона.

Еквивалентне дозе кортикостероида су: дексаметазон 0.75 mg = кортизол (хидрокортизон) 20 mg = преднизон 5 mg = метилпреднизолон 4 mg

Нежељена дејства кортикостероида су: миопатија (слабост проксималних мишића), хипертензија, Кушингоидно лице, поремећај метаболизма глукозе, атрофија коже, појава акни на кожи, повећана склоност ка настанку опортунистичких инфекција, катаракта, успорен раст код деце и повећана секреција киселине у желуцу. Да не би дошло до настанка улкуса желуца, саветује се уз кортикостероиде примена H_2 блокатора или инхибитора протонске пумпе код пацијената који истовремено примају и нестероидне антиинфламаторне лекове, или антиагрегационе лекове, или антикоагулантне лекове. H_2 блокаторе или инхибиторе протонске пумпе треба давати и перипоративно, затим код старијих од 65 година, и код особа које имају гастритис или улкус у анамнези.

Код око 18% пацијената који примају 12 mg или више дексаметазона могу се јавити психијатријски поремећаји: акутна психоза, манија или депресија. Такође је примена кортикостероида за лечење тумора мозга скопчана са повећаним ризиком од пнеумоније изазване са Pneumocystis carinii.

Ако се тумор успешно оперише, после опоравка пацијента треба укинути примену кортикостероида. Они се морају укудати постепено, тако што на сваких 8 дана смањујемо дозу за 25%. Ако се кортикостероиди укину нагло, долази до две компликације: (1) "апстиненцијалног синдрома" и (2) акутне инсуфицијенције надбубрега. "**Апстиненцијални синдром**" се

састоји од артралгија, миалгије, главобоље, летаргије и субфебрилности. **Акутна инсуфицијенција надбубрега** се састоји од хипотензије која се може лечити само вазоконстрикторима, затим од слабости, пигментације коже и губитка тежине.

Триамцинолон ацетонид се може примењивати у виду интравитреалне инјекције за лечење едема макуле после операције или код дијабетеса. Обично се примењује 1 mg овог лека. Могуће компликације оваквог начина примене обухватају повишен интраокуларни притисак, катаракту и инфективни ендофталмитис.

Кортикостероиди се са успехом користе за лечење **ангиоедема, едема ларинкса и едема других ткива**. У тим ситуацијама треба дати високе дозе кортикостероида парентерално (нпр. 40 - 80 mg метилпреднизолона) без бојазни од нежељених ефеката, јер ће терапија трајати кратко, мање од 7 дана.

КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ КОРТИКОСТЕРОИДА

Пошто сви кортикостероиди имају извесно минералокортикоидно дејство, они доводе до ретенције натријума и губитка калијума. Због тог губитка калијума, уколико се користе истовремено други лекови који такође доводе до губитка калијума (нпр. диуретици, бета-2 агонисти), може настати **хипокалемија**. Хипокалемија је значајан фактор ризика за настанак аритмија на срцу, тако да ако пацијент истовремено узима и лек који сам по себи делује проаритмогено (нпр. дигоксин, тиоридазин, трициклични антидепресиви, антиаритмици и др.), настанак **аритмија** је веома могућ. Дексаметазон и триамцинолон ређе ступају у овакве интеракције од осталих кортикостероида.

Макролидни антибиотици инхибирају метаболизам кортикостероида на цитохром-оксидази у јетри, доводећи до пораста концентрације кортикостероида у серуму. Оваква интеракција је у пракси показана за еритромицин и кларитромицин с једне стране, и за метилпреднозолон с друге.

Инхибитори вирусне протеазе инхибирају метаболизам кортикостероида на цитохром-оксидази у јетри, доводећи до пораста концентрације кортикостероида у серуму. Оваква интеракција је у пракси показана за ритонавир с једне стране, и за преднизон с друге.

Дексаметазон повећава хепатотоксичност високих доза метотрексата; механизам ове интеракције није познат.

Ако се кортикостероиди примењују заједно са нестероидним антиинфламаторним лековима, **повећава се ризик од настанка пептичког улкуса и гастроинтестиналног крварења** (нестероидни антиинфламаторни лекови ометају синтезу простагландина, због чега смањују

прокрвљеност слузокоже желуца, а кортикостероиди повећавају лучење киселине).

Лекови који индукују синтезу и активност цитохром-оксидаза у јетри (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, рифабутин) доводе до убрзане елиминације кортикостероида (дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон и преднизон), а тиме и смањења њиховог клиничког ефекта.

Кортикостероиди смањују концентрацију литијума у крви, а повећавају ефекат варфарина и других антагониста витамина К. Неки антивирусни лекови смањују ефекат кортикостероида (невирапин, ефавиренц), а неки повећавају (ритонавир, индинавир, атазанавир).

Најзад, кортикостероиде (у високим, имуносупресивним дозама, нпр. више од 40 мг преднизолона дневно) **никако не треба примењивати истовремено са живим вакцинама**, јер може доћи до тешких генерализованих инфекција. Треба направити размак од бар 3 месеца између примене кортикостероида и вакцинације живом вакцином.

ЛЕЧЕЊЕ АДИСОНОВЕ КРИЗЕ

Адисонова криза обично настаје због **крварења у надбубрегу** (Ватерхаус-Фридриксонов синдром код менингококне сепсе или предозирање антикоагуланаса), наглог **престанка узимања кортикостероида** после дуготрајне примене или као акутно погоршање хроничне инсуфицијенције услед **хируршке интервенције или сепсе**.

Пацијенти током Адисонове кризе осећају слабост, долази до хиперпигментације ако инсуфицијенција потраје, губитка телесне тежине, понекад бола у трбуху, дијареје, и синкопе.

Лечење подразумева пре свега надокнаду течности и корекцију хипогликемије, хипонатремије, хиперкалемије и хиперкалцемије. Главни лек у лечењу Адисонове кризе је **хидрокортизон, који се примењује у дози од 100 mg интравенски, на сваких 6 сати**. Због појачања минералокортикоидног ефекта, пацијентима треба дати и **флудрокортизон, 0.1 mg дневно, оралним путем**.

Наравно, мора се радити на отклањању узрока који је изазвао кризу.

НАДОКНАДА ХОРМОНА У МЕНОПАУЗИ

Надокнада полних хормона у менопаузи се врши код жена које имају изражену симптоматологију (таласи осећаја врућине и хладноће, иритабилност, депресивност, вегетативна нестабилност). Надокнада хор-

мона има добре последице (смањује се ризик од развоја остеопорозе и од карцинома колона), али и нежељена дејства (повећање ризика од настанка карцинома дојке, ендометријума, карцинома оваријума и можданог удара).

Већина водича добре праксе се слаже да надокнада полних хормона код претходно здравих жена у укупном трајању до 10 година има више позитивних од негативних медицинских последица. Услов је да су женске особе млађе од 60 година, и да је прошло мање од 10 година од престанка менструационих циклуса. Надокнаду полних хормона не треба чинити код жена које су већ имале карцином дојке, ендометријума или оваријума, које су већ имале венску тромбозу, инфаркт миокарда или мождани удар, као и код оних које своју хипертензију нису регулисали или имају болест јетре.

Надокнада полних хормона се започиње по престанку нормалних менструалних циклуса. Уколико је код женске особе хируршком интервенцијом одстрањена материца, надокнађује се само естроген, тј. таква особа узима препарате који садрже неки од синтетских естрогена. Код жена са очуваним унутрашњим полним органима користе се препарати који садрже и аналоге естрогена и аналоге гестагена; неопходно је да се користи комбинација, јер гестагени смањују ризик од настанка карцинома ендометријума, који сами естрогени повећавају. Када може да се користи само естроген, трансдермални препарати су повољнији, јер садрже мању укупну дозу естрогена, а успешно контролишу симптоме менопаузе. Зато се трансдермални препарати користе код жена којима је утерус одстрањен, а имају дијабетес, хипертриглицеридемију, гојазност, повећан ризик од тромбозе, мигрену или обољење јетре.

Препарати за надокнаду хормона у менопаузи могу бити такви да обезбеђују **цикличну** или **континуирану** примену хормона. Код цикличних препарата у току првих 15 дана (циклични препарати на месечном нивоу) или првих 13 недеља (циклични препарати на тромесечном нивоу) таблете садрже само аналоге естрогена, а наредних 14 дана до краја циклуса у таблетама су само аналози прогестерона. На крају циклуса долази до менструационог крварења. Континуирани препарати садрже и аналог естрогена и аналог прогестерона у свакој таблети, тако да пацијенткиње које узимају ове препарате уопште немају меструациона крварења. Препарати за надокнаду хормона се могу примењивати у облику вагиналног крема, таблета, вагиналета, трансдермално или у виду импланталета.

После 5-10 година примене, препарати за надокнаду хормона у менопаузи се постепено укидају, да не би дошло до поновне појаве менопаузалне симптоматологије. Женама се надаље препоручује примена вагиналних кремова без хормона ради сузбијања сувоће вагине, и примена бифосфоната или деносумаба ради сузбијања остеопорозе.

ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА СТЕРИЛИТЕТА КОД ОБА ПОЛА

Полипептид од 10 аминокиселина који се лучи у хипоталамусу преко портног система доспева у хипофизу и тамо доводи до ослобађања гонадотропних хормона, фоликулостимулирајућег (FSH) и лутеинизирајућег (LH). Овај полипептид се назива **гонадотропин-рилизинг хормон (GRH).** GRH се користи за изазивање овулације код особа које пате од стерилитета. Да би се постигао овај ефекат, потребно је да се GTH примењује у виду интравенске инфузије, пулсно (мала доза GRH-а се убризгава сваког сата током више дана), јер само тада долази до повећања секреције FSH и LH. Доза GRH је 5 микрограма по пулсу инравенски или 5-25 микрограма по пулсу поткожно. Ефекат овог лека се прати мерењем екскреције LH у урину и ултразвучним прегледима оваријума.

FSH и LH се могу у већој количини добити из урина жена у постменопаузи (препарат се зове хумани менопаузални гонадотропин **HMG** или **урофолитропин**). Са истим успехом се данас користи синтетски FSH хормон који се назива **фолитропин**. Уместо LH може се употребити **хумани хорионски гонадотропин** (хормон жутог тела и плаценте који се у великој количини налази у урину трудница hHG), који има врло слична дејства. Оба препарата се користе секвенцијално за изазивање овулације код болесница које пате од стерилитета и за стимулацију сперматогенезе код мушкараца.

Хумани менопаузални гонадотропин садржи 75 IJ FSH и 75 IJ LH по мililитру. Користи се за изазивање овулације првенствено код пацијенткиња са примарном аменорејом због хипопитуитаризма, или код секундарне аменореје која није реаговала на примену других индуктора овулације. Примена гонадотропина доводи до доста нежељених дејстава: ектопична трудноћа (око 8%), мултипла трудноћа (око 30%), спонтани абортус (око 20%), руптура и торзија јајника, и синдром хиперстимулације јајника (и до 30%). Синдром хиперстимулације оваријума се карактерише увећањем јајника, накупљањем течности у интерстицијалном простору и перитонеалној дупљи (асцитес и слично), хемоконцентрацијом, хипонатремијом и хиперкалемијом. Ако се пацијент не лечи на време, синдром хиперстимулације оваријума се може искомпликовати акутном бубрежном инсуфицијенцијом и тромбозом. Синдром хиперсимулације оваријума се лечи инфузијом изотоничног физиолошког раствора, инфузијом 25%-ног раствора албумина и применом профилактичких доза хепарина.

Доза хуманог менопаузалног гонадотропина је у почетку 75 IJ дневно, поткожно. После 7 дана се на основу мерења естрадиола у серуму и величине фоликула на ултразвуку доза прилагођава, све док се не дође до величине фолиукла од 18 mm у пречнику. Тада се овулација индукује са интрамускуларном ињекцијом 10,000 IJ хуманог хорионског гонадотропина.

Кломифен је лек који блокира естрогене рецепторе у хипофизи и хипоталамусу, ометајући негативну повратну спрегу естрогена на ослобађање гонадотропина. Као резултат дејства кломифена, повећава се секреција гонадотропина, и тиме омогућава настанак овулације. Доза кломифена је 50 мг оралним путем, од 3. дана менструалног циклуса, наредних 5 дана. Настанак овулације се прати мерењем излучивања LH у урину; када се количина излученог LH нагло повећа, овулација обично настаје после дан-два. Кломифен се највише користи за изазивање овулације код пацијенткиња са полицистичним оваријалним синдромом. Сличну ефикасност као кломифен имају и други селективни модулатори естрогених рецептора, тамоксифен и ралоксифен.

Нежељена дејства кломифена су згушњавање цервикалног мукуса (због чега понекад може и не доћи до зачећа, иако се овулација догодила), осећај навале топлих таласа, сувоћа вагине и синдром хиперстимулације оваријума.

Метформин, орални антидијабетик који повећава осетљивост периферних ткива на дејство инсулина, се такође користи за стимулацију овулације, иако му та индикација није званично одобрена. Резултати клиничких студија су двојбени – неке студије су демонстрирале позитиван ефекат, а неке нису. Тек ће будућност показати да ли ће се наставити употреба метформина у ове сврхе.

Када је у питању инфертилитет **код мушкараца**, пре свега треба да се утврди да ли је продукција гонадотропина и тестостерона у границама нормале. Ако није, онда се могу користити **кломифен или хумани менопаузални гонадотропин**. Кломифен повећава ослобађање гонадотропина из хипофизе, а хумани менопаузални гонадотропин доводи до побољшања сперматогенезе и повећања продукције тестостерона. Уколико је код пацијента продукција гонадотропина нормална а постоји олигоспермија или азооспермија, онда се прелази на поступак ин витро фертилизације.

НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА ТЕРАПИЈСКЕ ПРИМЕНЕ ПОЛНИХ ХОРМОНА

Нежељена дејства естрогена су бројна, и углавном представљају продужетак њиховог фармаколошког ефекта. Повећана је учесталост тромбоза, посебно код жена старијих од 35 година које пуше, због чега се повећава и ризик од можданог удара и инфаркта миокарда. Услед ретенције натријума настаје хипертензија. Повећана је осетљивост дојки, може настати конфузија, већи је ризик од карцинома ендометријума и дојке. Мучнина, повраћање и надимање понекад прате употребу ових лекова. Естрогени могу довести до превременог затварања епифиза код препубертални женских особа, и ниског раста. Ризик од настанка мигрене

је такође повећан. У крви пацијенткиња које примају естрогене дуже време може се приметити хипертриглицеридемија. У случају да се примењују само естрогени без гестагена, ендометријум хипертрофише и после извесног времена и поред присуства естрогена се одлубљује, изазивајући масивну менорагију. На кожи се може јавити хиперпигментација и долази до опадања косе. Мање позната нежељена дејства естрогена су: погоршање епилепсије, погоршање астме, иритабилност, галактореја, хипокалцемија, панкреатитис, вулвовагинална кандидијаза и пораст миома утеруса.

Прогестерон не треба користити у трудноћи јер повећава учесталост хипоспадије код новорођенчади мушког пола! Код негравидних жена прогестерон може изазвати депресију и едеме. Деривати 19-нортестостерона поседују значајна андрогена нежељена дејства: могу изазвати хирзутизам (појачана маљавост мушког типа), акне, пигментацију коже, смањење нивоа HDL липопротеина у плазми. Због ретенције натријума у тубулима бубрега коју изазивају гестагени, пацијенти често имају хипертензију. Дуготрајна примена смањује густину кости, а овулације се успорено успостављa. Поред наведених нежељених дејстава, гестагени изазивају и следећа: неправилна вагинална крварења, хиперкалемија и повећана учесталост фоликуларних оваријалних цисти.

Када се естрогени и гестагени дају заједно у оквиру контрацептивних препарата, забележена су следећа нежељена дејства: пораст фактора коагулације у крви (тиме већа склоност артеријским и венским тромбозама), пораст липида у крви, мигренозне главобоље, хипертензија, увећање миома утеруса, фиброцистична болест дојке, појава телеангиектазија, карциногени ефекат на цервикс утеруса и дојку, депресија, пораст апетита, акне, хирзутизам, жутица, смањен ниво HDL липопротеина у крви, цервицитис и ретенција течности. У оквиру **повећаног ризика од тромбоемболија** могу настати инфаркт миокарда, мождани удар, дубока венска тромбоза и плућна емболија, нарочито код старијих жена, пушача, жена које су раније имале тромбозе и жена које имају неки од генетских поремећаја који доводе до повећане коагулабилности крви (нпр. антифосфолипидни синдром).

Нежељена дејства **андрогена** су: маскулинизација код жена, холестатска жутица, акне на кожи и ретенција натријума. Парадоксално, ексцесивне дозе код мушкараца изазивају феминизацију (гинекомастија, смањење тестиса, неплодност), због инхибиције хипофизе и конверзије у естрогене. Високе дозе изазивају непријатељство и агресију. Могу изазвати и холестатску жутицу, повећање нивоа ензима јетре, и ретко аденоме у јетри или хепатоцелуларни карцином.

КЛИНИЧКИ ЗНАЧАЈНЕ ИНТЕРАКЦИЈЕ ОРАЛНИХ КОНТРАЦЕПТИВА

Интеракције оралних контрацептива и других лекова могу бити двојаке: лекови могу да смање ефикасност оралних контрацептива, или орални контрацептиви могу ометати метаболизам других лекова. Лекови који смањују ефикасност оралних контрацептива због убрзања метаболизма естрогена и гестагена у јетри су **карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, топирамат, окскарбазепин, ритонавир, гризеофулвин и рифампицин.** Поменути лекови индукују синтезу додатних количина изоформе 3А4 цитохрома Р450, услед чега се метаболизам оралних контрацептива убрзава. Слично делује и екстракт кантариона.

Антибиотици широког спектра дејства такође смањују ефикасност оралних контрацептива, али механизам овог непожељног ефекта још није са сигурношћу познат, осим за рифампицин, који убрзава њихов метаболизам. За сада је само за тетрациклине и пеницилине показано да смањују плазма концентрацију етинилестрадиола.

С друге стране, **витамин С и парацетамол** конкуришу са етинилестрадиолом за ензиме који врше сулфатацију, и тиме повећавају концентрацију етинилестрадиола у плазми. Орални контрацептиви такође повећавају концентрацију **циклоспорина** у плазми, а смањују концентрацију **ламотригина**.

ПРИМЕНА АНТИЕСТРОГЕНА У ЛЕЧЕЊУ ТУМОРА

Постоје два типа интраћелијских рецептора за естрогене: **алфа и бета**. Када се естрогени вежу за алфа рецепторе, то је снажан сигнал за прилоферацију ћелије, док активација бета рецептора доводи до инхибиције пролиферације ћелија.

У ћелијама тумора дојке функционални су само алфа естрогени рецептори, тако да се раст тумора дојке који садржи ове рецепторе може зауставити применом блокатора алфа естрогених рецептора. Лек из групе **селективних модулатора естрогених рецептора**, тамоксифен, блокира алфа естрогене рецепторе у ћелијама тумора дојке, и зауставља раст тумора. Такође, лек из групе **селективних уништитеља естрогених рецептора**, фулвестрант, са успехом се користи за лечење тумора дојке који садрже алфа естрогене рецепторе. Проблем у клиничкој примени ова две лека је брзи развој резистенције тумора.

Селективни модулатори естрогених рецептора, **тамоксифен и ралоксифен**, блокирају алфа естрогене рецепторе у ткиву дојке, а делују као агонисти ових рецептора у костима, јетри и крвним судовима. У ендометријуму ови лекови делују и агонистички и антагонистички. Тамоксифен

и ралоксифен се користе за лечење и превенцију томора дојке. Због агонистичког дејства у јетри, крвним судовима и ендометријуму, тамоксифен као нежељена дејства има већу склоност тромбозама и пораст ризика од настанка карцинома ендометријума. За разлику од тамоксифена, ралоксифен не повећава ризик од настанка карцинома ендометријума, али повећава склоност за настанак венских тромбоза. С друге стране, тамоксифен смањује ризик од инфаркта миокарда, и снижава ниво холестерола у серуму.

Ароматаза је ензим који се налази у масном ткиву, мишићима, јетри и млечној жлезди; овај ензим претвара андроген андростендион у естриол, што представља главни извор естрогена код жена у менопаузи. Лекови који инхибирају ароматазу се могу користити као допунска терапија карцинома дојке код жена у менопаузи (под условом да карцином садржи рецепторе за естрогене). До недавно се за ове сврхе користио аминоглутетимид, лек који истовремено блокира синтезу стероидних хормона у кори надбубрега. Данас постоје селективни инхибитори ароматазе који имају мало нежељених дејстава а ефикасни су. Неки од таквих лекова су **летрозол, анастрозол и ексеместан**.

У последње време се заједно са инхибиторима ароматазе комбинују **инхибитори циклин-зависне киназе 4 и 6 (CDK 4/6 инхибитори)**. Циклин D1 и CDK 4/6 су делови сигналног пута који код ћелија дојке са рецепторима за естроген доводе до прогресије ћелијског циклуса из G1 у S фазу, односно до пролиферације. У ову групу лекова спадају **палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб**. Нежељена дејства ових лекова су већа учесталост инфекција, депресија крвних лоза (анемија, леукопенија, тромбоцитопенија), интерстицијално обољење плућа (пнеумонитис), периферна неуропатија и тромбоемболије.

Као лекови **друге линије** у лечењу тумора дојке који садрже алфа естрогене рецепторе користе се селективни уништитељи естрогених рецептора. Када метастатски тумор дојке постане резистентан на тамоксифен, ралоксифен или инхибиторе ароматазе, користи се **фулвестрант**. **Фулвестрант** се везује за алфа естрогене рецепторе и укључује их у протеозоме, где они бивају брзо уништени. Фулвестрант нема ни мало агонистичког дејства на естрогене рецепторе, тако да не изазива већу склоност тромбозама и не доводи до пораста ризика од настанка карцинома ендометријума.

Код женских особа које су у пременопаузи, поред горе поменуте ендокрине терапије и хемиотерапије неопходно је супримирати функцију јајника. Некада се то радило хируршком оофоректомијом (одстрањење јајника), а данас се примењује **леупролид**, аналог гонадотропин-рилизинг хормона, који спречава ослобађање FSH и LH из хипофизе.

ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА КАРЦИНОМА ПРОСТАТЕ

Суштина хормоналне терапије карцинома простате лежи у смањењу дејства андрогена на ћелије карцинома, које се иначе под утицајем андрогена знатно брже деле. Када се смањи дејство андрогена, ћелије тумора улаз у процес апоптозе.

Смањење дејства андрогена не може да излечи тумор простате, али успорава прогресију болести, повећава квалитет живота и продужава преживљавање. Обично прође 18 до 30 месеци од увођења лекова који смањују дејство андрогена, до поновне прогресије тумора.

Некада је смањење дејства андрогена на карцином простате постизано хируршком кастрацијом, а данас се уместо операције користе аналози рилизинг фактора гонадотропина, **госерелин или леупрорелин**. Ови лекови услед смањења броја рецептора за рилизинг фактор инхибирају ослобађање фоликуло-стимулирајућег и лутеинизирајућег хормона хипофизе, што смањује стварање тестостерона у Лајдиговим ћелијама тестиса. Међутим, на самом почетку примене ових лекова, долази до пролазног пораста нивоа тестостерона, па је потребно да пацијент **истовремено прима блокатор рецептора за андрогене** (најбоље 7 дана пре прве ињекције госерелина или леупрорелина, и 14 дана после ињекције), како би се спречило погоршање симптома болести.

Госерелин и леупрорелин су направљени у виду депо препарата, који се примењују једном месечно или једном на три месеца. Постоји могућност да се уместо агониста рилизинг фактора користе антагонисти, **дегареликс или релуголикс**, код којих не долази до почетног пораста ослобађања тестостерона. Ови лекови доводе до побољшања симптома код 85% пацијената, које траје око 1-1.5 године.

Клиничке студије су показале да истовремена дуготрајна примена блокатора андрогених рецептора (**флутамида или бикалутамида**) заједно са аналозима рилизинг фактора гонадотропина није ништа ефикаснија од примене само аналога рилизинг фактора гонадотропина. Зато је примена флутамида и бикалутамида данас ограничена само на двадесетак дана приликом примене прве дозе аналога рилизинг фактора гонадотропина.

Сматра се да хормонску терапију локално узнапредовалог или метастатског карцинома простате треба почети рано, пре појаве симптоматологије, јер се преживљавање продужава.

Нежељена дејства хормоналне терапије карцинома простате су губирак либида, осећај топлих таласа, пораст телесне тежине, депресија, остеопороза и губитак меморије.

Када пацијент са карциномом простате престане да реагује на терапију аналозима рилизинг фактора гонадотропина, онда говоримо о **карциному простате отпорном на кастрацију**. У таквој ситуацији се примењује тзв. хормонска терапија **друге линије**. Прво се пацијенту дају новији блокатори андрогених рецептора, **ензалутамид и апалутамид**.

Код примене ензалутамида примећена је појава епилептичких напада, док је примена апалутамида праћена већом учесталошћу падова и прелома. Ако нема повољног одговора на ензалутамид или апалутамид, примењује се **абиратерон**, лек који блокира ензим неопходан са синтезу андрогена 17 алфа-хидроксилазу/С17,20-лиазу (CYP17), који се налази у ткиву надбубрега, тестиса и простате. Абиратерон се у комбинацији са **преднизоном** користи за лечење метастатског карцинома простате који је отпоран на кастрацију. Нежељена дејства абиратерона су ретенција течности, хипертензија и хипокалемија.

Претпоследња линија лечења карцинома простате отпорног на кастрацију је примена **олапариба**, лека који инхибира ензим поли (ADP-рибоза) полимеразу (PARP инхибитор). PARP је ензим који учествује у транскрипцији ДНК, у репарацији оштећене ДНК и у регулацији ћелијског циклуса. Олапариб је делотворан само код карцинома простате који имају **мутацију BRCA 1 или 2** гена. BRCA (скраћеница од енглеских речи за карцином дојке: „BReast CAncer“) 1 и 2 су гени који стварају протеине чија је функција да коригују оштећења ДНК, па зато особе са мутацијама ових гена имају повећану склоност ка настанку малигних тумора.

Ако пацијент не реагује ни на олапариб, може се дати естроген **стилбестрол**, који мада понекада ефикасан, има пуно нежељених дејстава: тромбо-емболије, ретенцију течности и гастроинтестиналне поремећаје.

ЛЕЧЕЊЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА ДО ХОСПИТАЛИЗАЦИЈЕ

Инфаркт миокарда се дели на инфаркт са ST-елевацијом и без ST-елевације на ЕКГ-у, при пријему. Инфаркт најчешће настаје у миру, обично рано ујутро. Симптоми инфаркта миокарда су: нагли бол у грудима који не пролази на нитроглицерин, хладан зној, слабост и страх, немир, отежано дисање, кашаљ, синкопа... Ипак, чак трећина болесника са инфарктом не осећа никакав бол. Код 50% пацијената смрт настаје пре доласка у болницу. Од знакова инфаркта миокарда, најчешће се јављају брадикардија или тахикардија, хипертензија или хипотензија и субфебрилност, која обично почиње после 12h и траје неколико дана.

Од лабораторијских анализа карактеристични су пораст ензима креатин-киназе (СК-МВ), тропонина I и тропонина T у серуму. Ови ензими постају позитивни најраније 4-6h после инфаркта, а готово увек су повишени после 8-12h. Тропонини остају дуго повишени, чак 5-7 дана.

У EKG-у се јављају карактеристичне промене, које пролазе кроз следеће фазе: шиљати и високи T-таласи, елевација ST-сегмента, појава Q-таласа и на крају инверзија T-таласа.

Свим пацијентима са инфарктом миокарда треба ординирати **аспирин** орално у дози од 325 mg, најбоље у виду таблете која се жваће. Пацијенти алергични на аспирин могу да узму клопидогрел 300 mg одједном, ако се планира перкутана коронарна интервенција, или само 75 mg у супротном. Такође, свим пацијентима треба применити **кисеоник** преко маске (2-4 L/min). Од примене нитроглицерина под језик се треба уздржати ако смо сигурни да је већ настао инфаркт миокарда, јер има доста контраиндикација, које је тешко проверити на терену: повишен интракранијални притисак, циркулаторни шок, изразита хипотензија, дехидратација пацијента праћена хиповолемијом, срчана тампонада, стеноза аорте, митрална стеноза, кардиомиопатија. У случају наведених стања нитроглицерин ће смањити доток крви у срце и погоршати симптоматологију. Са применом морфина ради контроле бола, која се раније предлагала, такође треба бити веома опрезан, јер се показало да депримира дисање, смањује контрактилност миокарда, шири вене и смањује ефекат клопидогрела, па су неке студије демонстрирале већу смртност пацијената са инфарктом миокарда који су добијали морфин.

После претходно наведене терапије на терену, пацијента треба што пре транспортовати у лежећем положају до најближег кардиолошког центра где се може покушати реваскуларизација перкутаном коронарном интервенцијом са уградњом стента или применом тромболитика.

Најзад, битно је поменути да се **антиаритмици не примењују профилактички**, и да се **блокатори канала за калцијум се не користе код инфаркта миокарда**, јер повећавају смртност.

ЛЕЧЕЊЕ STATUS ASTHMATICUS-A

Status asthmaticus је ургентно стање у медицини код кога се симптоми астматског напада **не повлаче** после примене максималних доза почетне бронходилататорне терапије.

У првој линији терапије треба дати **салбутамол** (бета-2 агонист) помоћу небулизатора, у дози од 10 до 15 mg/h. Уколико се не располаже са небулизатором, може се користити пумпица са одмереном дозом уз комору; доза је 4 активације пумпице на сваких 15 минута до пола сата.

Уместо салбутамола може се користит његов R изомер, **левалбутерол**, који ређе изазива аритмије и тремор, а има исти бронходилататорни ефекат као рацемат.

Ако се напад не прекине на примену бета-2 селективних агониста, пацијенту треба дати поткожно 0.3 до 0.5 милиграма адреналина.

Као додатна терапија може се применити **ипратропијум бромид**, блокатор мускаринских рецептора, преко небулизатора. Доза ипратропијума је 250 до 500 микрограма на 6-8 сати. Деца боље реагују на ипратропијум бромид него одрасли.

Мада његова ефикасност није доказана, **магнезијум сулфат** у дози од 1 до 2.5 грама интравенски се може дати за прекид астматског статуса.

Истовремено са применом лекова треба пратити пулсним оксиметром сатурацију хемоглобина кисеоником. Ако она падне испод 92%, треба применити и **кисеоник**, преко носне каниле или маске.

Ипак, најважнија терапија статуса астматикуса је примена кортикостероида. Обично се даје **преднизон** у дози од 1-2 mg/kg/дан, оралним путем. Дејство кортикостероида се значајније испољава после 4-6 сати. Уместо преднизона орално, може се применити метилпреднизолон интравенски, 1 mg/kg/дози на 6 сати. Када се дају кортикостероиди, треба контролисати гликемију и кориговати је применом инсулина. Ако се јави хипокалемија, треба **надокнадити калијум**, или долази до мишићне слабости која даље отежава дисање.

Веома важан део терапије је и добра хидрација пацијента, применом физиолошког раствора интравенски.

Примена антибиотика није индикована у лечењу статус астматикуса.

У случају да претходно наведена терапија не помогне пацијенту и не прекине напад астме у року од 24 сата, може се применити и **теофилин**. Обично се теофилин даје интравенски у виду аминофилина, али се може дати и орално. Пошто аминофилин може да изазове тахикардију, аритмије и конвулзије, неопходно је да се његова концентрација у серуму мери, и на основу ње лек дозира (тако да се серумска концентрација одржава између 10 и 15 микрограма по милилитру). Ципрофлоксацин, дигоксин и варфарин ометају метаболизам теофилина и повећавају његову концентрацију у серуму, а фенитоин и пушење убрзавају метаболизам теофилина и смањују његову концентрацију у серуму. Уобичајена ударна доза аминофилина је 5-6 mg/kg интравенски, а доза одржавања је 0.5-0.9 mg/kg/сат.

ЛЕЧЕЊЕ АНАФИЛАКТИЧКЕ РЕАКЦИЈЕ

Анафилакса је тешка системска алергијска реакција са потенцијално фаталним исходом. Она почиње нагло, траје најдуже 38 сати, захвата један или више система органа и ствара један или више симптома и знакова: ангиоедем, стридор, диспнеју, копривњачу, свраб, повраћање или шокно стање.

Анафилактичка реакција настаје услед имунолошки изазваног ослобађања медијатора из мастоцита и/или базофила, после излагања неком антигену, на кога је особа била претходно сензибилисана. Антигени су најчешће из венома инсеката, лекови, латекс, из кикирикија, из бадема, пистаћа, из рибе, јаја, млека и пшенице.

Анафилактоидне реакције се клинички не могу разликовати од анафилактичких реакција, али у њиховом настанку не игра улогу реакција IgE антитело-антиген, тј. није у питању имунолошки механизам настанка.

Анафилактоидне реакције се могу јавити после примене нестероидних антиинфламаторних лекова, опиоида или контрастних средстава у радиологији.

Симптоми анафилактичке реакције обично настају после пар минута од излагања алергену, али понекад постоји и латентни период од једног сата. Око 80 одсто анафилактичких реакција се заврши у једном маху, али код преосталих 20 одсто постоји ***двофазни ток***, тј. симптоми се смире после примене терапије, да би затим после (у просеку) око 10 часова (опсег се креће од 1 до 38 сати) дошло до поновне појаве симптома. Код трећине болесника та друга фаза је тежа од прве.

Табела 1. Симптоми и знаци анафилактичке реакције

Систем органа	**Симптом или знак**
Нервни систем	несвестица, вртоглавица, ретко конвулзије
Горњи дисајни путеви	кијање, промуклост, стридор, едем ларинкса, кашаљ
Око	свраб, сузење, црвенило
Доњи дисајни путеви	диспнеја, бронхоспазам, тахипнеја, цијаноза
Кардиоваскуларни систем	тахикардија, хипотензија, аритмије, застој срца, инфаркт
Кожа	црвенило, свраб, копривњача, ангиоедем
Гастроинтестинални систем	мука, повраћање, пролив, бол у трбуху

Лечење

Први лек који треба применити када наступи анафилактичка реакција је адреналин, 0.3 – 0.5 mg ***интрамускуларно*** (0.3 – 0.5 ml разблажења 1:1000). Супкутану примену треба избегавати, јер је апсорпција лека са места примене непредвидљива. Интравенску примену треба резервисати само за тежак анафилактички шок, јер је такав пут примене скопчан са високим ризиком од настанка аритмија. Ако се адреналин примењује интравенски, мора се претходно разблажити у односу 1: 10.000.

Доза адреналина код деце је 0.01 mg/kg, до максимално 0.3 mg. Дозе адреналина и код одраслих, и код деце, се могу понављати *на сваких 10 минута*, све док се знаци и симптоми анафилаксе не повуку, или не дође до појаве нежељених дејстава лека (палпитације, тремор, страх).

Такође, треба обезбедити пролазност дисајних путева код болесника, и применити кисеоник. После адреналина, болеснику треба дати блокаторе хистаминских H_1 и H_2 рецептора, хлорпирамин 20 mg и фамотидин 20 mg, интравенски. Комбинација H_1 и H_2 антихистаминика је делотворнија од примене само H_1 антихистаминика. Ако болесник има бронхоспазам, корисно је применити салбутамол (агонист бета-два рецептора) у виду инхалације.

Свим болесницима са анафилаксом треба дати и кортикостероиде (нпр. метилпреднизолон, 125 mg, интравенски, или 50 mg преднизона орално). Они могу да спрече настанак друге фазе анафилактичке реакције. Ако су болесници екстремно хипотензивни, треба им дати интравенски 500 ml физиолошког раствора.

Ако је болесник са анафилактичком реакцијом на хроничној терапији са бета-блокаторима или инхибиторима ангиотензин-конвертујућег ензима, неће добро реаговати на адреналин. Тада треба применити **глукагон** 1 mg (поткожно или интравенски, ако се располаже препаратом за интравенску примену), који не делује преко бета-рецептора, а има хронотропно, инотропно и вазоактивно дејство, и изазива ослобађање катехоламина из нервних завршетака.

Када дође до побољшања стања болесника, терапију са антихистаминицима и кортикостероидима наставити још четири дана. По потпуном смиривању анафилаксе, неопходно је утврдити на који антиген је болесник алергичан како би могао у будућности да га се клони. То се може учинити алергијским кожним пробама и утврђивањем присуства специфичних IgE антитела.

Сваки пацијент који је једном доживео анафилаксу требало би да уз се увек има **ауто-инјекцију адреналина** (у специјалним средствима за примену, која подсећају на оловку) и буде обучен да је на себи примени чим наступи нова анафилактичка реакција. У неким земљама пацијенти носе огрлице са привеском, на коме пише да су алергични на одређени антиген. На тај начин лекари им могу ефикасно помоћи у случају да се поново појави анафилакса.

ЛЕЧЕЊЕ ВАНБОЛНИЧКЕ ПНЕУМОНИЈЕ

Ванболничку пнеумонију у 85% случајева изазивају пнеумокок, хемофилус инфлуенце и мораксела катаралис (тзв. типични патогени), а у 15% хламидије, микоплазме или легионеле (тзв. атипични патогени).

Када се лечи ванболничка пнеумонија, треба применити антибиотике који су ефикасни и против типичних, и против атипичних патогена. То се може постићи монотерапијом, или применом два антибиотика. Монотерапија се примењује код лакших облика пнеумоније који не захтевају хоспитализацију, а двојна терапија код пацијената са тежим обликом пнеумоније који захтева хоспитализацију.

Као **монотерапија** ванболничке пнеумоније ефикасни су следећи антибиотици: **тетрациклини, макролиди и респираторни флурохинолони** (левофлоксацин и моксифлоксацин). Макролиде треба избегавати у монотерапији, јер је показано да постоји природна резистенција 25% сојева пнеумокока на макролиде. **Комбинована терапија** се

најчешће састоји од **цефтриаксона плус тетрациклин, азитромицин или респираторни хинолон**. Лечење ванболничке пнеумоније антибиотицима треба да траје око 7 дана. Код тежих ванболничких пнеумонија антибиотике у почетку треба примењивати парентерално, а када се стање болесника поправи, прећи на орални пут примене. Код лакших пнеумонија, од почетка је могућа примена антибиотика оралним путем.

Ако се за лечење пнеумоније користе хинолони, **треба избегавати истовремену примену инхибитора протонске пумпе или H2 блокатора**, јер су епидемиолошке студије показале да се повећава проценат рецидива пнеумоније по престанку примене терапије.

ЛЕЧЕЊЕ УПАЛЕ СРЕДЊЕГ УВА КОД ДЕЦЕ

Најчешћи узрочници акутне упале средњег ува су бактерије *Streptococcus pneumonia (40-50%), Haemophilus influenzae (30-40%)* и *Moraxella catarrhalis (10-15%).*

Око половине свих узрочника излучује бета-лактамазе, што значи да су резистентни на један део бета-лактамских антибиотика.

Код око 70% деце акутна упала средњег ува пролази спонтано после 7-14 дана, тако да антибиотици нису индиковани код **све** деце са овим обољењем. Антибиотике треба обавезно дати код деце са акутном упалом средњег ува која су млађа од 6 месеци, код деце старе између 6 месеци и две године уколико је дијагноза упале средњег ува потпуно сигурна, и код деце старије од 2 године уколико имају тешку форму акутне упале средњег ува (температура виша од 39°C и јаки болови у уву). Међутим, ако се антибиотици не примене, неопходно је дете **опсервирати пажљиво и стриктно**, како не би промакло погоршање и настанак компликација.

Антибиотик првог избора за лечење акутне упале средњег ува је **амоксицилин, 80-90 mg/kg/дан,** подељено у две оралне дозе, током 10 дана. Он се примењује увек, сем ако је дете већ примало антибиотике у последњих месец дана, код пурулентног коњунктивитиса који прати отитис, код деце које иначе узимају амоксицилин у профилактичке сврхе и код деце алергичне на пеницилин. У таквим ситуацијама се могу применити азитромицин, кларитромицин или клиндамицин. Дужина примене антибиотика код упале средњег ува је оптимално 10 дана.

Ако на почетну терапију не дође до побољшања после 72 сата, онда се ради о тзв. перзистентној акутној упали средњег ува. Тада треба престати са применом амоксицилина и применити **амоксицилин са клавуланском киселином** (90 mg/kg/дан, орално, подељено у две дозе), или азитромицин, три дана по 20 mg/kg/дневно. Код деце која повраћају може се применити цефтриаксон парентерално, током три дана. Ако не дође до

побољшања ни на терапију друге линије, треба применити **клиндамицин и тимпаноцентезу**, као трећу линију терапије.

Ако после акутног отитис медија заостане излив у средњем уву, такво стање треба само пратити. Примена назалних деконгестаната и кортикостероида не утиче значајно на исход овог стања. Уколико се излив не повуче и дође до значајнијег губитка слуха, онда треба пласирати тимпаностому.

Код деце код које се развије хронична упала средњег ува са перфорацијом бубне опне, већи ефекат има локална примена антибиотика од системске. Најбољи ефекат се постиже локалном применом **капи ципрофлоксацина са хидрокортизоном**, 3 капи два пута дневно, или **капи са офлоксацином.** Аминогликозиде и полимискине треба избегавати због могућег оштећења слушног и вестибуларног нерва. Антибиотици се примењују системски само ако нема одговора на локалну терапију, или ако дође до септичких компликација.

ЛЕЧЕЊЕ ФЕБРИЛНИХ КОНВУЛЗИЈА

Фебрилне конвулзије настају код иначе неуролошки здраве деце старости између 6 месеци и 5 година, која су добила високу телесну температуру, најчешће због неке вирусне инфекције. Фербилне конвулзије се могу поделити на **једноставне** (трају мање од 15 минута, немају фокални почетак, и не рецидивирају у прва 24 часа од настанка) и **сложене** (имају фокални почетак или карактер, трају дуже од 15 минута,са или без пауза, и рецидивирају у прва 24 часа од почетка).

За прекид фебрилних конвулзија користимо бензодиазепине, али само ако конвулзије трају дуже од 5 минута. Могу се применити диазепам, мидазолам или лоразепам. Ипак највише искуства има са **диазепамом**, који се примењује ректално у виду микроклизме (0.5 mg по килограму, максимално 20 mg по дози) код деце **старије од 2 године**. Ако прва доза диазепама не прекине конвулзије, даје се друга доза после 10 минута.

Уместо диазепама, може се применити **мидазолам** букално или интраназално, у дози од 0.25 - 0.5 mg/kg, максимално 10 mg. Мидазолам се може дати деци **старијој од 3 месеца**.

У случају да је могућа интравенска примена лекова (нпр. у болничким условима), примењује се **лоразепам**, 0.05 - 0.1 mg/kg, као спора интравенска инјекција у трајању од 5 минута, која се може поновити на сваких 10 минута до укупно 3 дозе ако не дође до прекида напада.

Уколико безнзодиазепини не могу да прекину фебрилне конвулзије, примењује се **фосфенитоин**, 15 - 20 mg (фенитоинских еквивалената)/kg,

и.в. инјекција током 15 - 30 минута. У рефрактерним случајевима се могу применити фенобарбитал, леветирацетам или валпроат.

Осим примене лекова, треба водити рачуна да дисајни пут детета буде отворен; одмах по прекиду конвулзија применити кисеоник преко маске или назалног катетера. Уколико после примене бензодиазепина дође до апнее, треба извршити ендотрахеалну интубацију и вештачки вентилирати дете.

ЛЕЧЕЊЕ НЕКОМПЛИКОВАНЕ ИНФЕКЦИЈЕ МОКРАЋНИХ ПУТЕВА

Некомпликоване инфекција уринарног тракта се најчешће јављају код сексуално активних особа женског пола. Најчешћи узрочник ових инфекција је бактерија *Escherichia coli* (око 90% случајева), а затим *Staphylococcus saprophyticus*.

Симптоматска некомпликована инфекција уринарног тракта се лечи антибиотицима. Као емпиријска терапија првог избора користи се **котримоксазол** (сулфаметоксазол са триметопримом) три дана, у дози од 800/160 mg два пута дневно, али само под условом да пацијент живи у области у којој је резистенција *Escherichia-e coli* на овај антибиотик мање заступљена од 20%. Уместо котримоксазола може се користити **ципрофлоксацин** 250 mg два пута дневно, орално, или **фосфомицин**, 3 грама орално у једној јединој дози. Бета-лактамске антибиотике не треба користити у лечењу ових инфекција, јер нису довољно ефикасни. У односу на котримоксазол и ципрофлоксацин, фосфомицин има предност у примени код трудница, јер носи веома мали ризик од настанка урођених аномалија.

Када се користи ципрофлоксацин, а и остали флуорохинолони, треба имати на уму да они могу да ослабе тетиве крупих мишића; пацијента треба упозорити да током узимања флуорохинолона избегава већу физичку активност, иначе може доћи до руптуре тетива. Поред тог нежељеног дејства, флуорохинолони делују проаритмогено и проконвулзивно, па их није згодно примењивати код особа са обољењима срца или централног нервног система.

ПРИМЕНА ОПИОИДНИХ АНАЛГЕТИКА У ЛЕЧЕЊУ ЈАКИХ БОЛОВА

У лечењу јаких болова најчешће се користи **морфин оралним путем**; ако мора да се користи парентерално, доза треба да буде око 1/3 оралне дозе, јер се тада заобилази јетра у којој се морфин брзо метаболише.

Уместо морфина, оралним путем се могу употребити хидроморфон или оксикодон.

Ако пацијент не може да гута, ако се не придржава оралне терапије или ако има нежељена дејства морфина, треба му прописати трансдермални препарат фентанила или бупренорфина.

Метадон се такође може користити у лечењу јаких болова, али код њега постоје велике разлике између пацијената у погледу дужине трајања дејства и времена полу-елиминације.

Када се опиоиди примењују парентерално, треба бирати поткожни или интравенски пут, јер су интрамускуларне ињекције болне, а не нуде никакву предност. Парентерално опиоиде дајемо у ситуацији када пацијент захтева хитно смирење бола.

У лечењу јаких болова дајемо фиксне дозе опиоида у фиксним дозним интервалима, како би спречили појаву бола. Ако се деси да пацијент и поред фиксних доза осећа бол (тзв. "пробојни бол"), треба му дати додатну дозу опиоида, тзв. "пробојну дозу", која је обично око 10 до 15% од дневне дозе опиоида. Ако смо принуђени да у току дана дамо више од 4 пробојне дозе, онда треба повећати фиксне дозе опиоида. За "пробојне дозе" је најбоље користити опиоиде са кратким временом полу-елиминације и брзим почетком дејства.

Опиоидни аналгетици се у лечењу јаких болова могу комбиновати са нестероидним антиинфламаторним лековима, антидепресивима или бифосфонатима (за болове због метастаза у костима).

Почетне дозе опиоида, које су међусобно еквивалентне за лечење јаких болова су:

- 30 mg морфин сулфата орално,
- 10 mg морфин сулфата парентерално,
- 20 mg оксикодона орално,
- 25 mg хидрокодона орално,
- 8 mg хидроморфона орално,
- 10 mg оксиморфона орално,
- 120 mg трамадола орално,
- 12 микрограма/сат фентанила трансдермално,

Морфин треба избегавати код особа са хипотензијом, шоком или бронхоспазмом, јер ослобађа хистамин из мастоцита више од осталих опиоида. Код пацијената са инсуфицијенцијом јетре или бубрега, бољи избор од осталих опиоида су хидроморфон и фентанил.

Поред познатих нежељених дејстава опиоида (депресија дисања, опстипација, мучнина, повраћање, ретенција урина, психомоторна слабост), постоји и неуроексцитаторни ефекат, који се огледа појавом **миоклонуса**. Уколико се ово нежељено дејство не препозна на време, могу настати хипералгезије, делиријум и епилептички напад. Неуроексцитаторно нежељено дејство се збрињава смањењем дозе опиоида или променом опиоида (тзв. „ротација“ опиоида).

ПРОФИЛАКТИЧКА ПРИМЕНА АНТИБИОТИКА

Антибиотике можемо да користимо како за лечење већ постојећих инфекција, тако и за њихову профилаксу. Профилактичка употреба антибиотика је дуго била под знаком питања, али је већина клиничких испитивања доказала њену оправданост у прецизно дефинисаним индикацијама. Основна идеја код профилактичке примене антибиотика је да се постигне бактерицидна концентрација антибиотика у крви болесника у тренутку када се очекује продор бактерија у ткива. Изложене тако високој концентрацији антибиотика, релативно малобројне бактерије које су продрле у ткива неће моћи тамо и да се одрже.

Најважније индикације за профилактичку примену антибиотика су:

1. **Преоперативна примена**
   a. Антибиотике не треба профилактички примењивати код свих оперативних захвата, већ само у специфичним ситуацијама. Када су у питању тзв. „**чисте**“ хируршке интервенције, код којих нема инфекције на оперативном месту, нити се током операције отвара неки од шупљих органа, антибиотска профилакса је потребна само ако се током операције уграђује било која врста страног материјала (нпр. вештачки срчани залисци, пејсмејкер, графт крвног суда, вештачки кук и слично). Када се током хируршке интервенције отвара неки од шупљих органа, таква операција се назива „**чисто-контаминирана**“, и тада је обавезна профилактичка примена антибиотика. Најзад, ако се хируршка интервенција спроводи због инфекције која већ постоји, ту се антибиотици одмах примењују терапијски, тако да не говоримо о профилактичкој примени.
   b. Антибиотик треба применити један сат пре почетка операције, а затим му одржавати терапијску концентрацију у крви за време операције и у току првих 24 часа. Парентерални пут примене практично једини долази у обзир.
   c. Један од примера профилактичке примене антибиотика је припрема за операције на глави и врату са отварањем усне дупље, фаринкса, езофагуса или трахеје (операције у максилофацијалној и ОРЛ хирургији). Код болесника који се излажу некој таквој интервенцији треба применити ванкомицин 1 грам интравенски 2 сата пре почетка операције или клиндамицин 600 mg и.в. 30 минута пре почетка анестезије, а затим још 300 mg и.в. после 12 часова од почетка анестезије.
2. Примена антибиотика у једној интравенској дози 1 сат пре перкутане интервенције (коронарне или цереброваскуларне).
3. Дугогодишња примена депо-препарата бензилпеницилина (бензатин-бензилпеницилин) код деце која су прележала напад реуматске

грознице како би се спречила поновна појава напада услед колонизације фаринкса стрептококом.

4. Примена пеницилина или еритромицина пре вађења зуба или чишћења каменца код особа које су прележале реуматски ендокардитис (да се не би бактерије из уста населиле на раније оштећеним залисцима).
5. Дугогодишња примена депо-препарата бензилпеницилина (бензатин-бензилпеницилин) код деце код које је одстрањена слезина услед трауматске руптуре (јер је код њих велики ризик од пнеумококних инфекција).
6. Профилактичка примена изониазида код невакцинисаних особа које живе у домаћинству са туберкулозним болесником.
7. Профилактичка примена рифампицина код свих чланова затвореног колектива (нпр. чета војника) ако један од њих оболи од менингококног менингитиса.
8. Профилактичка примена флуорохинолона код пацијената са тешком неутропенијом (број неутрофила мањи од 0.5 x 10^9/L).

Сем ових индикација, профилактичка примена антибиотика је оправдана и код болесника са потхрањеношћу (уколико се излаже интервенцији која може довести до бактеријемије, нпр. процедуре у стоматологији), дефектом имуног система (у ситуацијама када постоји ризик од уношења инфекције због неке медицинске процедуре) или код болесника под стероидном, хемио- или радио-терапијом, уколико оне доведу до неутропеније.

Табела. Антибиотици који се препоручују за профилаксу инфекције код појединих хируршких интервенција:

ВРСТА ХИРУРШКЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ	**ПРОФИЛАКСА**
Кардиоваскуларна хирургија: Реконструкција абдоминалне аорте Операције на ногама које укључују инцизију феморалног предела Свака васкуларна операција код које се уграђује графт или неко друго страно тело Ампутација доњег екстремитета због исхемије Операција на срцу Уградња сталних пејсмејкера	Цефазолин 1g и.в. као једина доза или 1 g/8 часова 1-2 дана ИЛИ цефуроксим 1,5 g и.в. као једина доза или 1,5 g/12 часова, укупно 4 дозе ИЛИ ванкомицин 1 g и.в. као једина доза
Гастродуоденалне операције	Цефазолин 1g и.в. као једина доза или 1 g/8 часова 2-3 дана ИЛИ цефуроксим 1,5 g и.в. као једина доза или 1,5 g/12 часова, укупно 4 дозе
Билијарне операције, укључујући лапароскопску холецистектомију код болесника са високим ризиком	

Операције на дебелом цреву Елективна операција	На дан пре операције болесник треба да попије 4 литра полиетилен гликол раствора у току 2 сата. Тог дана узима само течност. ОКо 1 сат пре операције се примењује 1 g ертапенема интравенски
Операције на дебелом цреву, укључујући апендектомију Хитна операција	1 g ертапенема интравенски
Руптура абдоминалног шупљег органа	1 g ертапенема интравенски
Операције на глави и врату које укључују отварање мукозе усне дупље или фаринкса	Цефазолин 2 g и.в. као једина доза ИЛИ клиндамицин 600-900 mg и.в. као једина доза + гентамицин 1,5 mg/kg и.в. као једина доза
Неурохируршке операције, чисте, без уградње имплантата	Цефазолин 1 g и.в. као једина доза ИЛИ ванкомицин 1 g и.в. као једина доза
Неурохируршке операције, чисте, контаминиране (кроз синусе или назофаринкс)	Цефуроксим 1,5 g и.в. + метронидазол 0,5 g и.в.
Неурохируршке операције, уградња шанта за ликвор	Ванкомицин 10 mg у мождане коморе + гентамицин 3 mg у мождане коморе
Хистеректомија, вагинална или абдоминална	Цефазолин 2 g и.в. као једина доза 30 минута пре операције ИЛИ цефуроксим 1,5 g и.в. 30 минута пре операције
Царски рез у току активног порођаја или код превремене руптуре овојака	Цефазолин 1 g и.в. као једина доза чим се клемује пупчана врпца
Абортус у другом тромесечју	Цефазолин 1 g и.в. као једина доза
Уградња протезе зглоба кука, фузија кичмених пршљенова	Цефазолин 1 g и.в. као једина доза или 1 g/8 часова 1-2 дана ИЛИ цефуроксим 1,5 g и.в. као једина доза или још 750 mg/8 часова, укупно 3 дозе ИЛИ ванкомицин 1 g и.в. као једина доза
Уградња протезе других зглобова	Цефазолин 1 g и.в. као једина доза ИЛИ цефуроксим 1,5 g и.в. као једина доза или још 750 mg/8 часова, укупно 3 дозе ИЛИ ванкомицин 1 g и.в. као једина доза
Отворена репозиција затворене фрактуре са унутрашњом фиксацијом	Цефтриаксон 2 g и.в. или и.м. као једина доза

Постављање катетера за перитонеалну дијализу	Ванкомицин 1 g као једина доза 12 часова пре операције
Уролошке операције - профилакса се користи само ако болесник има бактериурију	Цефазолин 1 g и.в. на 8 часова, 3 дозе, а затим котримоксазол орално 10 дана
Биопсија простате, трансректално	Ципрофлоксацин 500 mg орално 12 часова пре биопсије и 500 mg орално 12 часова после биопсије
Мастектомија	Цефазолин 1 g и.в. као једина доза
Рана настала услед трауме	Цефазолин 1 g /8 часова и.в. током 5 дана

ЛЕКОВИ, ТРУДНОЋА И ЛАКТАЦИЈА

Права специфичност жена у погледу медикаментозне терапије настаје у гравидитету и током лактације. Плацента не представља значајну баријеру за пролаз лекова; практично се може сматрати да сваки лек који мајка унесе доспева и у крвоток фетуса, тако да се безбедним лековима за примену у трудноћи могу сматрати само они који **не оштећују плод.** У току прве две недеље од оплођења (14 - 30. дан од првог дана последње менструације) лекови или доведу до смрти и елиминације заметка или (ако заметак преживи) не остављају никакве последице на плоду. То значи да случајна примена тератогеног лека (лека који изазива конгениталне малформације) у прве две недеље од оплођења није индикација за артифицијелни прекид трудноће. У следећих 10 недеља трудноће (прво тромесечје) један број лекова (које називамо тератогеним) може изазвати сметње у развоју плода које се манифестују на рођењу малформацијама (тзв. конгениталне малформације). Зато је ових 10 недеља најризичнији период у развоју плода. У друга два тромесечја трудноће неки лекови могу деловати токсично на ткива плода и довести до мањих (микроскопских и функционалних) оштећења, обично ЦНС-а и ока (јер се њихов развој обавља током целе трудноће). Због свега реченог, сваки лекар треба да зна које лекове сме а које не сме примењивати током гравидитета, а ако није сигуран да консултује одговарајућу литературу или специјалисту клиничке фармакологије. За примену лекова у трудноћи постоје бројни водичи, од којих се један налази и на веб страници Министарства здравља наше земље.

Када је у питању лактација, проблем је донекле другачији. Известан број лекова који су јако поларни слабо продире у млеко, па се могу примењивати код мајке у току лактације без последица по дојенче. Сматра се да су такви лекови код којих преко млека до дојенчета доспе мање од 1% дозе лека која је терапијска за дојенче тог узраста. Већина лекова ипак

доспева у млеко у значајној мери; многи липосолубилни лекови у млеку постижу исту концентрацију као у плазми (антидепресиви нпр.) или се чак у њему концентришу. С обзиром да је pH млека око 6.5, у њему ће се концентрисати и они лекови који су слабе базе. Концентрација лека која се постиже у млеку зависи пре свега од дозе коју узима мајка, од концентрације лека која се постигне у крви мајке, његове липосолубилности, везивања за протеине плазме (велико везивање значи слабије излучивање у млеку) и постојања механизма активне секреције.

У млеку се могу концентрисати и лекови са великим афинитетом за протеин млека лакталбумин, као и лекови који се понашају као хелирајући агенси, тј, везују калцијум из млека (нпр. антибиотици тетрациклини).

Када мајка узима неки лек, треба да прескочи први подој после узете дозе лека, јер је тада највећа количина лека у млеку. Лекови који су растворљиви у мастима ће бити присутнији у млеку које дете сиса, ако је подој јутарњи и ако подој траје дуже, јер је тада садржај масти у млеку већи.

Приликом прописивања лекова мајкама које доје децу обавезно треба консултовати специфичну литературу о томе да ли је дојење са тим леком безбедно или не, или консултовати специјалисту клиничке фармакологије. За примену лекова у лактацији постоје бројни водичи, од којих се један налази и на веб страници Министарства здравља наше земље.

ЛЕЧЕЊЕ БАКТЕРИЈСКОГ ЕНДОКАРДИТИСА

Бактеријски ендокардитис је једно од најтежих инфективних обољења јер је веома тешко елиминисати бактерије које се населе на срчаним залисцима. Иако се срчани залисци налазе усред струје крви, па би на први поглед антибиотици лако доспевали до микроорганизама на њима, у стварности то није тако. Бактерије се својим адхезивним молекулима „залепе“ за оштећену или неравну површину срчаног залиска, а затим се на њих каче фибринска влакна, па настаје творевина чврсто везана за залистак која се зове „вегетација“. У вегетацију антибиотици тешко продиру из крви, што представља један проблем у лечењу. Други проблем представља чињеница да у вегетацију која је компактна не могу продрети полиморфонуклеари или друге одбрамбене ћелије да доврше посао уништавања бактерија који је започео антибиотик. То значи да антибиотик мора деловати бактерицидно, тј. уништити **СВЕ** бактерије у вегетацији. Да би се изборили са овим проблемима, лекари у пракси за лечење бактеријског ендокардитиса примењују искључиво антибиотике са **бактерицидним деловањем** (на пример бактериостатици тетрациклини и макролиди се не могу примењивати), у **великим дозама** да би се постигла довољна концентрација у вегетацији и довољно дуго, што значи најмање **6 недеља** терапије.

За излечење бактеријског ендокардитиса од кључног значаја је изолација узрочника из крви. Одмах по постављању дијагнозе треба узети више узорака крви (из неколико различитих вена, у неколико временских тачака) и послати их у микробиолошку лабораторију. После изолације узрочника и испитивања његове осетљивости на антибиотике предузима се **ЦИЉАНА** терапија, увек **комбинацијом** два антибиотика на које је изолована бактерија осетљива. Најчешћи узрочници бактеријског ендокардитиса су Streptococcus viridans, Enterococcus, Коагулаза-позитиван staphylococcus или Коагулаза-негативан staphylococcus. Специфично код особа које су злоупотребљавале супстанце које изазивају зависност (нпр. хероин) и убризгавале их интравенски, ендокардитис се обично јавља на залисцима десне стране срца, и узрокован је најчешће грам-негативним ентеробактеријама.

Међутим, пошто је пацијент са бактеријским ендокардитисом у тешком стању, **одмах** по постављању дијагнозе и узимању узорака крви за хемокултуру морају се применити антибиотици емпиријски, на основу претходних искустава, иако нам тачан узрочник још није познат. Терапију обично започињемо комбинацијом гликопептидног антибиотика **ванкомицина** и карбапенема **меропенема**, јер ванкомицин одлично делује на грам-позитивне узрочнике (стрептококе, ентерокок и стафилококе), а меропенем на грам-негативне бактерије, али има и значајно дејство на грам-позитивне узрочнике. Чим из микробиолошке лабораторије пристигне информација о узрочнику и његовој осетљивости на антибиотике, отпочиње се циљана антибиотска терапија, а емпиријска терапија се прекида.

ЛЕЧЕЊЕ АНЕМИЈЕ

Анемија је назив за стање у коме је концентрација хемоглобина у крви снижена испод нормалних вредности. Све док је концентрација хемоглобина изнад 70 g/L, живот пацијента није угрожен, и има времена да се пронађе узрок и анемија адекватно лечи. Када је концентрација хемоглобина испод ове вредности, мора се одмах интервенисати трансфузијом еритромасе или пуне крви.

Постоје три велике групе узрока анемије: (1) губитак крви; (2) неефикасна еритропоеза у костној сржи; и (3) хемолиза, тј. прекомерна разградња еритроцита. Када је узрок губитак крви, то се највероватније догађа у гастроинтестиналном тракту (тумори, пептички улкус, антикоагулантна терапија) или уринарном тракту (нпр. тумор мокраћне бешике); код жена је други најчешћи узрок губитка крви крварење из утеруса (нпр. код миома утеруса). Елиминацијом узрока крварења долази до његовог престанка, а затим постепено и до повлачења анемије.

Неефикасна еритропоеза може имати велики број узрока: недостатак гвожђа у исхрани, недостатак витамина B12 и/или фолне

киселине, недостатак витамина B6 и бакра, недостатак еритропоетина код инсуфицијенције бубрега, тровање оловом, тровање алкохолом, примена лекова који супримирају еритропоезу (хлорамфеникол, линезолид, циклосерин), мијелофтизичка анемија (због инфилтрације костне сржи патолошким ткивомо, на пример туморима), мијелодисплазија, апластична анемија као последица токсичног дејства лекова (нпр. карбамазепина, метамизола). Код ове врсте анемија, могуће је лечење остварити надокнадом супстанце која недостаје. Недостатак гвожђа се може надокнадити применом препарата гвожђа, који су у највећем броју намењени за оралну употребу (**гвожђе-сулфат, гвожђе-глуконат, гвожђе фумарат**). Орална надокнада гвожђа је скопчана са иритацијом желуца, због чега пацијенти осећају мучнину и губе апетит. Такође, орална надокнада траје дуго, јер гвожђе има јако малу биоискористљивост – свега око 10%. Због ових проблема орална надокнада гвожђа понекада не успева, па се мора прибећи примени парентералних препарата гвожђа. Предност парентералних препарата је у томе да се целокупна количина гвожђа која недостаје може применити једнократно или свега са неколико примена. Од парентералних препарата гвожђа данас су доступи **гвожђе-декстран** (проблематичан је због честих алергијских реакција), **гвожђе глуконат** (мора се давати у већем броју доза), **гвожђе сукроза** (мора се давати у већем броју доза) и **ферумокситол** (тренутно најповољнији препарат, јер се сво потребно гвожђе даје у само две дозе, а алергијске реакције су ретке).

Недостатак **витамина Б12** се надокнађује применом цијанокобаламина или хидроксикобаламина у виду интрамускуларне или поткожне инјекција, а недостатак **фолне** киселине применом оралног препарата фолне киселине у дози од 5 милиграма дневно. Недостатак еритропоетина се надокнађује применом препарата рекомбинантног **еритропоетина.** На тржишту постоји више препарата еритропоетина (еритропоетин алфа, бета, омега), који имају исти низ аминокиселина као ендогени еритропоетин, али се међусобно разликују по степену гликозилације. Углавном нема суштинске разлике у ефикасности и безбедности ових еритропоетина, који се примењују интравенским путем. Најважније при примени еритропоетина је избегавање пребрзог подизања броја еритроцита и нивоа хемоглобина; брз пораст хематокрита доводи до наглог повећања густине крви, што може резултовати тромбозама артерија мозга и можданим ударима, или тромбозама коронарних артерија.

Ексцесивна хемолиза може бити узрокована дефектом у самим еритроцитима (урођена сфероцитоза, урођена стоматоцитоза, дефицит глукоза-6-фосфат дехидрогеназе, хемоглобинопатије) или дејством спољашњих фактора на еритроците (маларија, инфекција Епштајн-Бар вирусом, пароксизмална хладна хемоглобинурија, тромботичка тромбоцитопенична пурпура, хемолитичка анемија топлих антитела, хиперспленизам). Спољашњи фактори се могу лечити уколико су имунолошког карактера применом **интравенских имуноглобулина** или **ритуксимаб**а (антитело против CD20 антигена на B лимфоцитима) или **плазмаферезом**.

ЛЕЧЕЊЕ СИСТЕМСКОГ LUPUS ERYTHEMATOSUS-а

Лечење системског лупуса зависи од тежине болести. **Благи до умерени Лупус** (само појава кожне оспе, повишене температуре, артритиса, плеуритиса и перикардитиса) се лечи применом нестероидних антиинфламаторних лекова и **хидроксихлорокином** (сем ако пацијент има дефицит глукоза-6-фосфат дехидрогеназе, када је хидроксихлорокин контраиндикован). Дневна доза хидроксихлорокина је 5 mg/kg, оралним путем. Хидроксихлорокин успорава ток болести и смањује смртност. Код дуже употребе може изазвати токсичну макулопатију, па је неопходна контрола офталмолога.

Уколико хидроксихлорокин не успе да контролише ток болести, могу му се додати имуносупресиви о којима је раније било речи: метотрексат, азатиоприн или микофенолат мофетил. Ако ни ови имуносупресиви не дају ефекта, благи до умерени Лупус се може лечити и моноклонским антителом **белимумабом** које инхибира стимулатор лимфоцита В, ендогени фактор што омогућава преживљавање В лимфоцита. Услед дејства белимумаба смањује се преживљавање лимфоцита, а тиме и њихов број и интензитет аутоимуног процеса. Белимумаб повећава јако ризик од инфекција, а могу настати и тешке алергијске реакције. Један број пацијената може развити тешку депресију са суицидалним идејама.

Тешка форма Лупуса се лечи кортикостероидима у комбинацији са класичним имуносупресивима (микофенолат мофетил, азатиоприн, циклофосфамид) и белимумабом. Нови лек у терапији тешког Лупуса је **воклоспорин**, који се примењује као додатна имуносупресивна терапија. Воклоспорин је дериват циклоспорина, који делује као калцинеурински инхибитор, смањујући стварање проинфламаторних цитокина. За разлику од циклоспорина, воклоспорин се брже елиминише из организма, па су његова нежељена дејства знатно мања од нежељених дејстава циклоспорина, а посебно је мање токсичан за бубреге. Код најтежих облика Лупуса користи се још једно моноклонско антитело, **анифролумаб.** Анифролумаб блокира рецептор за интерферон 1. И овај лек има нежељена дејства типична за имуносупресиве: повећана учесталост инфекција, већи ризик од малигних болести и алергијске реакције.

РАЦИОНАЛНА УПОТРЕБА АНТИБИОТИКА И УПРАВЉАЊЕ АНТИБИОТИЦИМА У БОЛНИЦИ

Рационална примена антибиотика подразумева њихово коришћење на начин којим се постиже максимално повољан ефекат код болесника са инфекцијама, уз минималну појаву нежељених дејстава, непожељних интеракција и индукције резистенције бактерија. То заправо значи да треба за сваку утврђену бактеријску инфекцију одабрати антибиотик који је може излечити, а да не нашкоди пацијенту бити његовој околини. Да би примена антибиотика била рационална, морају се поштовати одређени принципи. Најважнији принципи које треба поштовати су:

1. Примењивати антибиотик у лечењу само ако је утврђена дијагноза бактеријске инфекције. У пракси се овај принцип често не поштује, па многи лекари нажалост примењују антибиотик и само на основу повишених вредности лабораторијских параметара системске инфламације. Ови параметри (повишен број леукоцита, С-реактивни протеин - CRP, прокалцитонин) нису довољно специфични за инфекцију, па су често повећани и код стања где нема инфекције бактеријама, нпр. код дубоке венске тромбозе или реуматских обољења. У таквој ситуацији пацијент добија антибиотик који му заправо није потребан, са свим његовим нежељеним дејствима и уз повећане трошкове лечења. Зато не чуди саркастичан израз који користе неки клинички фармаколози да се у пракси антибиотицима лечи свашта, па и „CRP-итис“.
2. Пре примене антибиотика обавезно узети узорак ткива или телесних течности и послати га у микробиолошку лабораторију како би се изоловао узрочник и одредила његова осетљивост на антибиотике; то нам омогућава да пацијента лечимо „циљаном“ терапијом, тј. дајући антибиотик на који је узрочник сигурно осетљив.
3. Одмах по узимању узорака за микробиолошку лабораторију применити антибиотик емпиријски, на основу познавања највероватнијих узрочника инфекције одређене локализације. Са емпиријском терапијом се не сме одуговлачити, јер сваки сат у току инфекције који прође без адекватне антибиотске терапије смањује шансе пацијента за излечење.
4. Ако је изолована бактерија осетљива на више антибиотика, увек треба изабрати онај који има најужи спектар деловања, јер ће такав лек у најмањем проценту изазвати тзв. постантибиотску дијареју, и дијареју због прерастања Clostridium difficile (тзв. псеудомембранозни колитис).
5. Антибиотик који се прописује мора продрети у довољној мери у ткиво где се налази инфекција, иначе неће моћи да испољи свој ефекат. Тако на пример, за лечење инфекција централног нервног система или ока не могу се користити тетрациклини, тигециклин,

макролидни антибиотици, клиндамицин и аминогликозиди, јер као хидросолубилне супстанце минимално продиру кроз хематоенцефалну баријеру.

6. Код пацијената који имају одређена обољења (коморбидитете) примену антибиотика који погоршавају та обољења треба избегавати. На пример, ако пацијент има тешку бубрежну инсуфицијенцију примена аминогликозида је контраиндикована, јер могу погоршати бубрежну инсуфицијенцију и довести до анурије.

7. Пре прописивања антибиотика треба проверити све потенцијалне **интеракције** са лековима које пацијент већ прима, и предузети корективне мере, ако су препоручене у Сажецима карактеристика лекова. На пример, ако се прописује меропенам пацијенту са епилепсијом који је иначе на терапији валпроатом, познато је да меропенем може снизити концентрацију валпроата за око 40%, и довести до појаве конвулзија; да би се конвулзије спречиле, дозу валпроата треба смањити за око 50%.

8. Код тешких инфекција које угрожавају живот пацијента примењујемо увек комбинацију два или три антибиотика како би постигли синергистички ефекат (бар адитивни) и спречили појаву резистентних сојева.

9. Постоје две врсте антибиотика у погледу динамике њиховог дејства на бактерије: антибиотици код којих је убијање бактерија пропорционално времену у коме је концентрација антибиотика у ткиву изнад минималне инхибиторне концентрације (тзв. антибиотици зависни од времена дејства) и антибиотици код којих је убијање бактерија пропорционално висини концентрације антибиотика у ткиву (тзв. антибиотици зависни од концентрације). У антибиотике зависне од времена дејства спадају сви бета лактами, а у антибиотике зависне од концентрације аминогликозиди. Већина осталих антибиотика зависи и од једног, и од другог параметра: флуорохинолони, гликопептиди, тетрациклини, итд. Ове зависности се могу квантификовати тако што су утврђене граничне вредности такозваних фармакокинетско-фармакодинамских параметара. Параметар T>Mic означава проценат времена у оквиру 24 сата у коме је концентрација антибиотика изнад минималне инхибиторне концентрације, и његова гранична вредност за цефалоспорине која мора да се пређе да би се пацијент излечио износи 60%. Параметар Cmax/Mic означава однос максимално остварене концентрације антибиотика у серуму и минималне инхибиторне концентрације, и његова гранична вредност за флуорохинолоне која треба да се пређе да би се пацијент излечио је 10. Код антибиотика чији ефекат зависи и од времена, и од концентрације, користи се трећи параметар (индекс) – AUC/Mic – који представља однос површине испод криве концентрација лека у

серуму, у времену, и минималне инхибиторне концентрације. На пример, да би флуорохинолон ципрофлоксацин повољно деловао, треба остварити AUC/Mic индекс већи од 125. Практична последица ових принципа је да дневну дозу бета лактама треба поделити на што више појединачних доза, а да дневну дозу аминогликозида треба применити једнократно у већини случајева.

10. Дужина примене антибиотика треба да буде оптимална, ни предуга, ни прекратка. Када се лече инфекције на локализацијама где антибиотици тешко продиру до узрочника, терапија треба да траје дуго, и обрнуто (нпр. апсцес мозга се лечи 21 дан, остеомијелитис 6-8 недеља, туберкулоза 6 месеци, неуроборелиоза 21 дан, али некомпликована уринарна инфекција само 3-5 дана, интраабдоминалне инфекције 5-7 дана, пнеумоније 5-7 дана).
11. Ударну дозу антибиотика не треба смањивати у случају тешке инсуфицијенције бубрега или јетре, али дозу одржавања треба ускладити са функцијом ова два органа. Препоруке за прилагођавање дозе антибиотика актуелној функцији јетре или бубрега се налазе у званичним сажецима карактеристика лекова.

Управљање антибиотицима у болници се популарно назива „кормиларење антибиотицима“ (енгл. „antimicrobial stewardship“). Постоји више конкретних облика управљања антибиотицима, и они се разликују од болнице до болнице због специфичности сваког од њих. Укратко, установа најпре мора имати стручно тело које ће се бавити управљањем антибиотицима. Ово стручно тело треба да чине клинички фармаколог, фармецеут, и неколико лекара других специјалности који често прописују антибиотике (нпр. инфектолози). Стручно тело има за задатак да донесе тзв „Политику примене антибиотика“ којом ће одредити начин поступања са антибиотицима које морају да поштују сви лекари установе. У Политици премене антибиотика се наводи листа антибиотика који ће се набављати за болницу и за сваки од њих тачне индикације за које су одобрени. Такође, ту се одређују принципи емпиријске примене антибиотика и избор антибиотика за профилаксу у хирургији. Стручно тело по доношењу Политике примене антибиотика контролише њену примену помоћу редовних контрола.

ДОЗИРАЊЕ ЛЕКОВА КОД ПАЦИЈЕНАТА НА ХЕМОДИЈАЛИЗИ

Код **хемодијализе** кретање лека између крви и дијализне течности (ултрафилтрата) се обавља по принципу **ДИФУЗИЈЕ**, тј. кретања са места више (крвна плазма) ка месту ниже (ултрафилтрат) концентрације. Клиренс лека је пропорционалан брзини кретања (протока) дијализата

Код **хемофилтрације** услед повишеног хидростатског притиска крви ултрафилтрат који настаје у дијализатору се отклања без ретроградног кретања назад у крв. Молекули лека се отклањају процесом **КОНВЕКЦИЈЕ**. Клиренс лека код хемофилтрације је пропорционалан брзини ултрафилтрације.

Код интермитентне („обичне“) хемодијализе мембране омогућавају слободан пролаз лекова чија је молекулска маса испод 500 далтона. Код континуираних хемодијализа и хемофилтрације мембране су пропустљивије, тако да могу да прођу и лекови молекулске масе до 30,000 далтона. За пролазак лекова кроз мембрану дијализатора значајан је и Гибс-Донанов ефекат: лекови који су анјони лакше пролазе кроз мембрану од лекова који су катјони (нпр. аминогликозиди, левофлоксацин). Поменути ефекат настаје због задржавања албумина (који су ањони) са крвне стране дијализне мембране.

Ударна доза се **не мења** код пацијената који су на хемодијализи или хемофилтрацији у односу на ударну дозу код особа за здравим бубрезима. Ударна доза не зависи од функције бубрега, пошто је њена намена да брзо оствари терапијску концентрацију лека у серуму. Дакле, величина ударне дозе зависи од волумена дистрибуције лека и жељене терапијске концентрације, а ниједан од тих параметара није измењен код пацијената са ослабљеном функцијом бубрега. Ударну дозу израчунавамо по формули: Циљна концентрација * волумен дистрибуције / биоискористљивост. Дакле, множећи циљну концентрацију у милиграмима по литру са волуменом дистрибуције у литрима добијамо дозу лека коју треба увећати уколико је биоискористљивост мања од јединице (односно 100%), па се зато она дели са биоискористљивошћу, јер дељење децималним бројем увећава износ.

Параметар који говори о степену у коме лек из крви пролази кроз хемодијализну мембрану у ултрафилтрат се назива коефицијент просејавања. **Коефицијент просејавања** (енгл. Sieving coefficient) је однос концентрације лека у ултрафилтрату и концентрације лека у крвној плазми. Коефицијент просејавања је заправо готово потпуно једнак са фракцијом слободног лека у плазми, јер само лек који није везан за протеине може проћи кроз хемодијализну мембрану. Коефицијент просејавања користимо за израчунавање количине лека елиминисаног једном хемодијализом. Коефицијентом просејавања треба помножити концентрацију лека у плазми у равнотежном стању и волумен ултрафилтрата, јер производ коефицијента просејавања и концентрације лека у плазми представља уствари концентрацију лека у ултрафилтрату. Када се концентрација лека у ултрафилтрату помножи са његовом запремином, јасније да се добија количина лека која је елиминисана заједно са ултрафилтратом.

Параметар који говори о степену у коме лек из крви пролази кроз хемофилтрациону мембрану у ултрафилтрат се назива коефицијент сатурације. **Коефицијент сатурације** је однос концентрације лека у ефлуенту (запремина течности која се одстрани током хемофилтрације) и

концентрације лека у крвној плазми. Коефицијент сатурације је специфичан за сваки лек који се може наћи у крви особе на хемоперфузији, и зависи најпре од молекулске тежине лека. Коефицијент сатурације се користи за израчунавање количине лека елиминисаног једном хемофилтрацијом. Коефицијентом сатурације треба помножити концентрацију лека у плазми у равнотежном стању и волумен ефлуента, јер производ коефицијента сатурације и концентрације лека у плазми представља уствари концентрацију лека у ефлуенту. Када се концентрација лека у ефлуенту помножи са његовом запремином, добија се количина лека која је елиминисана заједно са ефлуентом.

Пошто израчунамо количину лека која се елиминише са једном хемодијализом или једном хемофилтрацијом, како би се одржала жељена концентрација лека у крвној плазми, та израчуната количина лека је заправо **доза одржавања** коју треба применити у периоду између две хемодијализе или хемоперфузије, непосредно после завршене једне епизоде хемодијализе или хемоперфузије. Ако се лек елиминише у значајнијој мери и екстраренално, треба израчунати и количину лека која се на тај начин елиминише између две хемодијализе или хемофилтрације, и додати је већ израчунатој дози одржавања на основу само хемодијализе односно само хемоперфузије.

ЛИТЕРАТУРА

1. Janković SM. Clinical pharmacology in health care service. Vojnosanit Pregl 2005; 62(10): 757-61.
2. Janković SM, Ninković V. Monitoring of serum concentrations of antibiotics by microbiological method: a one-year experience. Med Pregl 1998; 51: 333-42.
3. Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP. Principles of Clinical Pharmacology. 2nd ed., Academic Press, Amsterdam, 2007.
4. Јанковић СМ. Основе клиничке фармације. 1. изд., Медицински факултет, Крагујевац, 2010.
5. Malek M. Decision analysis and quality control. The Pharmaceutical Journal 1997; 258: 99-102.
6. Walley T, Haycox A. Pharmacoeconomics: basic concepts and terminology. Br J Clin Pharmacol 1997; 43: 343-8.
7. Malek M. Pharmacoeconomics: introduction. The Pharmaceutical Journal 1996; 256: 759-62.
8. Malek M. Pharmacoeconomics: measuring quality of life impacts. The Pharmaceutical Journal 1997; 258: 22-4.

9. Haycox A, WalleyT. Pharmacoeconomics: evaluating the evaluators. Br J Clin Pharmacol 1997; 43: 451-6.
10. Murney P. To mix or not to mix – compatibilities of parenteral drug solutions. Austr Pescr 2008; 31: 98-101.
11. Cruickshank J. Initial management of cardiac arrhythmias. Aust Fam Physician 2008; 37: 516-20.
12. Anugwom C, Sulangi S, Dachs R. Adenosine vs. calcium channel blockers for supraventricular tachycardia. Am Fam Physician 2007; 75: 1653-4.
13. Hall MC, Todd DM. Modern management of arrhythmias. Postgrad Med J 2006; 82(964): 117-25.
14. Holdgate A, Foo A. Adenosine versus intravenous calcium channel antagonists for the treatment of supraventricular tachycardia in adults. Cochrane Database Syst Rev 2006; (4): CD005154.
15. Kistler PM, Obeyesekere MN. Pharmacologic management of tachycardia. Aust Fam Physician 2007; 36: 500-5.
16. Hebbar K, Hueston WJ. Management of common arrhythmias: Part II. Ventricular arrhythmias and arrhythmias in special populations. Am Fam Physician 2002; 65: 2491-6.
17. Livingston MW, Overton DT. Sinus bradicardia. eMedicine Specialties 2010. Dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/760220-overview, посећено 20.3.2011.
18. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, Benhorin J, Keren A, Gottlieb S, Stern S. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. Circulation 1988; 77: 392-397.
19. Jatin D. Torsade de pointes. Medscape Reference, dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/1950863. Poslednji pristup sajtu 19.6.2011.
20. Huang N. Lifestyle management of hypertension. Aust Prescr 2008; 31: 150-3.
21. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, Sever PS, Thom SMcG. British Hypertension Society guidelines forhypertension management 2004 (BHS-IV): summary. BMJ 2004; 328; 634-640.
22. Rinka JR. Management of hypertensive crisis. US Pharm 2009; 34(5): HS-8-HS-12.
23. Janković SM, Stefanović SM. Delayed angioedema during therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors. Vojnosanit Pregl 2011; 68(4): 372-6.
24. Kral M, Herzig R, Sanak D, Skoloudik D, Vlachova I, Bartkova A, Hlustik P, Kovacik M, Kanovsky P. Oral antiplatelet therapy in stroke prevention. Minireview. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2010; 154(3): 203-10.
25. Hall SL, Lorenc T. Secondary prevention of coronary artery disease. Am Fam Physician 2010; 81(3): 289-96.

26. Medical Services Commission. Cardiovascular disease-primary prevention. Victoria (BC): British Columbia Medical Services Commission; 2008 Mar 15. 18 p.
27. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, Grubb RL, Higashida RT, Jauch EC, Kidwell C, Lyden PD, Morgenstern LB, Qureshi AI, Rosenwasser RH, Scott PA, Wijdicks EF; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Clinical Cardiology Council; Cardiovascular Radiology and Intervention Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke 2007; 38(5): 1655-711.
28. Elliott J, Smith M. The acute management of intracerebral hemorrhage: a clinical review. Anesth Analg 2010; 110(5): 1419-27.
29. Panayiotopoulos CP. Typical absence seizures and their treatment. Arh Dis Child 1999; 81: 351-5.
30. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. BMJ 2005; 331(7518): 673-7.
31. Јанковић СМ, Пространн М, Тодоровић З. Фармакологија и токсикологија, 2. изд., Медицински факултет, Крагујевац, 2007.
32. Јанковић СМ. Приручник из фармакологије и токсикологије, 6. издање, Факултет медицинских наука, Крагујевац, 2021.
33. Janković SM. A Critique of Pharmacokinetic Calculators for Drug Dosing Individualization. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2020;45(2):157-162.
34. Janković SM. Personalization of drug dose thematic issue: introduction article. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2021;17(12):1363-1367.
35. Antanasković A, Janković SM. Guidance for interactions between antiseizure medications. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2023;19(5):239-242.
36. Kanner AM. Lamotrigine-induced Rash: Can We Stop Worrying? Epilepsy Curr 2005; 5: 190–191.
37. British National Formulary. No 62, September 2011. BMJ Group and Pharmaceutical Press, dostupno na: http://bnf.org/bnf/, poslednji put posećeno 18.9.2011.
38. Verma S, Chan LL, Chee KS, Chen H, Chin SA, Chong SA, Chua W, Fones C, Fung D, Khoo CL, Kwek SK, Ling J, Poh P, Sim K, Tan BL, Tan C, Tan CH, Tan LL, Tay WK; MOH Clinical Practice Guidelines Workgroup on Schizophrenia. Ministry of Health clinical practice guidelines: schizophrenia. Singapore Med J 2011; 52: 521-5.

39. Keks N, Blashki G. The acutely psychotic patient--assessment and initial management. Aust Fam Physician 2006; 35: 90-4.
40. Delirium: diagnosis, prevention and management. NICE clinical guidance 103. July 2010. Dostupno na: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13060/49913/49913.pdf, poslednji put posećeno 18.9.2011.
41. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. Am Fam Physician 2010; 81: 617-22.
42. Bang SM, Jang MJ, Oh D, Kim YK, Kim IH, Yoon SS, Yoon HJ, Kim CS, Park S; Korean Society of Thrombosis and Hemostasis. Korean guidelines for the prevention of venous thromboembolism. J Korean Med Sci 2010; 25: 1553-9.
43. Emadi A, Streiff M. Diagnosis and management of venous thromboembolism: an update a decade into the new millennium. Arch Iran Med 2011; 14: 341-51.
44. Snow V, Qaseem A, Barry P, Hornbake ER, Rodnick JE, Tobolic T, Ireland B, Segal JB, Bass EB, Weiss KB, Green L, Owens DK; American College of Physicians; American Academy of Family Physicians Panel on Deep Venous Thrombosis/Pulmonary Embolism. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. Ann Intern Med 2007; 146: 204-10.
45. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008; 29: 2276-315.
46. Gobel BH. Disseminated Intravascular Coagulation in Cancer: Providing Quality Care. Topics in Advanced Practice Nursing eJournal 2002; 2(4) © 2002 Medscape.
47. Rivera-Bou WL. Thrombolytic therapy in emergency medicine. Medscape Reference © 2011 WebMD, LLC. Available at: http://emedicine.medscape.com/article/811234-overview, pristupljeno poslednji put 9.10.2011.
48. Makkena B. Coronary Stent Thrombosis Post-percutaneous Interventions: Preventing Complications, Optimizing Outcomes. HCP Live publications, dostupno na: http://www.hcplive.com/publications/Resident-and-Staff/2006/2006-01/2006-01_08, pristupljeno poslednji put 9.10.2011.
49. British National Formulary No 62, September 2011, Copyright © BMJ Group and Pharmaceutical Press 2011.
50. Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest 2001; 119(1 Suppl): 8S-21S.

51. Kalyanasundaram A, Lincoff AM. Managing Adverse Effects and Drug-Drug Interactions of Antiplatelet Agents. Nat Rev Cardiol 2011; 8(10): 1-9.
52. Gallus AS, Baker RI, Chong BH, Ockelford PA, Street AM on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Consensus guidelines for warfarin therapy, Recommendations from the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *MJA* 2000; 172: 600-605.
53. Lerma EV, Berns JS, Nissenson AR. Current Diagnosis & Treatment. Nephrology & Hypertension. 1st edition, The McGraw-Hill Companies, Inc, 2009.
54. Manzarbeitia C. Liver Transplantation. Medscape Reference © 2011 WebMD, LLC. Available at: http://emedicine.medscape.com/article/431783-overview, pristupljeno poslednji put 22.10.2011.
55. Lindenfeld J, Miller GG, Shakar SF, Zolty R, Lowes BD, Wolfel EE, Mestroni L, Page RL 2nd, Kobashigawa J. Drug therapy in the heart transplant recipient: part I: cardiac rejection and immunosuppressive drugs. Circulation 2004; 110(24): 3734-40.
56. Kuypers DR. Influence of interactions between immunosuppressive drugs on therapeutic drug monitoring. Ann Transplant 2008; 13(3): 11-8.
57. Baillie GM, Chavin KD, Periyasamy B, Baliga P. Pharmacologic Strategies for Prophylaxis and Treatment of Liver Transplant Recipients. Medscape Transplantation © 2003 Medscape, LLC. Available at: http://www.medscape.org/viewarticle/458012, pristupljeno poslednji put 22.10.2011.
58. Mainous AG, Pomeroy C. Management of antimicrobials in infectious diseases.Impact of antibiotic resistence. 2nd edition, Humana Press, 2010.
59. Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW. Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology, 4th Edition, McGraw-Hill, 2000.
60. Evert C.A. Kaal and Charles J. Vecht. The management of brain edema in brain tumors. Current Opinion in Oncology 2004; 16: 593–600.
61. Baxter K. Stockley's Drugs Interactions Pocket Companion 2009. 1st edition, Pharmaceutical Press, London-Chicago, 2009.
62. Klauer KM. Adrenal Crisis in Emergency Medicine. Medscape Transplantation © 2003 Medscape, LLC. Available at: http://emedicine.medscape.com/article/765753-overview, pristupljeno poslednji put 13.11.2011.
63. Puscheck EE. Infertility. Medscape Reference © 2011 WebMD, LLC. Available at: http://emedicine.medscape.com/article/274143-overview#a1, pristupljeno poslednji put 26.12.2011.
64. Back DJ, Orme ML. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. Clin Pharmacokinet 1990; 18: 472-84.
65. Shanle EK, Xu W. Selectively targeting estrogen receptors for cancer treatment. Adv Drug Deliv Rev 2010; 62: 1265-76.
66. Horwich A. Systemic treatment for prostate cancer. Ann Oncol 2006; 17 Suppl 10: x211-3.

67. Saadeh CK. Status Asthmaticus. Medscape Reference, updated march 29, 2011, доступно на: http://emedicine.medscape.com/article/302238-overview#a1, последњи пут посећен сајт 21.11.2011.
68. Cunha BA. Community-Acquired Pneumonia. Medscape Reference, updated october 11, 2011, доступно на: http://emedicine.medscape.com/article/234240-overview#a30, последњи пут посећен сајт 21.11.2011.
69. Ramakrishnan K, Sparks RA, Berryhill WE. Diagnosis and treatment of otitis media. Am Fam Physician 2007; 76(11): 1650-8.
70. Esau R, ed. 2006/2007 British Columbia's Children's Hospital Pediatric Drug Dosage Guidelines. 5th edition. Vancouver: Department of Phar-macy Children's and Women's Health Centre of British Columbia. 2006.
71. Mehnert-Kay S. Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections. Am Fam Physician 2005; 72: 451-456.
72. Maison O, Tardy C, Cabelguenne D, Parat S, Ducastelle S, Piriou V, Lepape A, Lalande L. Drug incompatibilities in intravenous therapy: evaluation and proposition of preventive tools in intensive care and hematology units. European Journal of Clinical Pharmacology 2019; 75(2):179-187.
73. Mahtani AU, Nair DG. Supraventricular Tachycardia. Med Clin North Am. 2019;103(5):863-879.
74. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2019;140(2):e125-e151.
75. Marcus GM. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. Circulation. 2020;141(17):1404-1418.
76. Tang PT, Do DH, Li A, Boyle NG. Team Management of the Ventricular Tachycardia Patient. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2018;7(4):238-246.
77. Deneke T, Nentwich K, Ene E et al. Acute management of ventricular tachycardia. Herzschr Elektrophys 2020; 31: 26–32.
78. Frampton J, Ortengren AR, Zeitler EP. Arrhythmias After Acute Myocardial Infarction. Yale J Biol Med. 2023;96(1):83-94.
79. Sidhu S, Marine JE. Evaluating and managing bradycardia. Trends Cardiovasc Med. 2020;30(5):265-272.
80. Saridas A, Duyan M, Gunlu S. Current approaches to torsades de pointes. HEALTH & SCIENCE, 2021-III, 119.
81. Mar PL, Horbal P, Chung MK, Dukes JW, Ezekowitz M, Lakkireddy D, Lip GYH, Miletello M, Noseworthy PA, Reiffel JA, Tisdale JE, Olshansky B, Gopinathannair R; from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council of Clinical

Cardiology. Drug Interactions Affecting Antiarrhythmic Drug Use. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2022;15(5):e007955.
82. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020;75(6):1334-1357.
83. Meyer M, Wetmore JB, Weinhandl ED, Roetker NS. Association of Nondihydropyridine Calcium Channel Blockers Versus β-Adrenergic Receptor Blockers With Risk of Heart Failure Hospitalization. Am J Cardiol. 2023;197:68-74.
84. Palau P, Seller J, Domínguez E, Sastre C, Ramón JM, de La Espriella R, Santas E, Miñana G, Bodí V, Sanchis J, Valle A, Chorro FJ, Llácer P, Bayés-Genís A, Núñez J. Effect of β-Blocker Withdrawal on Functional Capacity in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2021;78(21):2042-2056.
85. Chen R, Suchard MA, Krumholz HM, Schuemie MJ, Shea S, Duke J, Pratt N, Reich CG, Madigan D, You SC, Ryan PB, Hripcsak G. Comparative First-Line Effectiveness and Safety of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Multinational Cohort Study. Hypertension. 2021;78(3):591-603.
86. Usuda D, Higashikawa T, Hotchi Y, Usami K, Shimozawa S, Tokunaga S, Osugi I, Katou R, Ito S, Yoshizawa T, Asako S, Mishima K, Kondo A, Mizuno K, Takami H, Komatsu T, Oba J, Nomura T, Sugita M. Angiotensin receptor blocker neprilysin inhibitors. World J Cardiol. 2021;13(8):325-339.
87. Lauder L, Mahfoud F, Azizi M, Bhatt DL, Ewen S, Kario K, Parati G, Rossignol P, Schlaich MP, Teo KK, Townsend RR, Tsioufis C, Weber MA, Weber T, Böhm M. Hypertension management in patients with cardiovascular comorbidities. Eur Heart J. 2023;44(23):2066-2077.
88. Meidahl Petersen K, Jimenez-Solem E, Andersen JT, et alβ-Blocker treatment during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a nationwide population-based cohort studyBMJ Open 2012;2:e001185.
89. Janković SM, Stojković S, Petrović M, Kostić T, Zdravković M, Radovanović S, Cvjetan R, Ratković N, Rihor B, Spiroski D, Stanković A, Anđelković B, Gocić Petrović R. Results of the trycort: Cohort study of add-on antihypertensives for treatment of resistant hypertension. Medicine (Baltimore). 2023;102(22):e33941.
90. Rossi GP, Rossitto G, Maifredini C, Barchitta A, Bettella A, Latella R, Ruzza L, Sabini B, Seccia TM. Management of hypertensive emergencies: a practical approach. Blood Press. 2021;30(4):208-219.
91. Olowofela AO, Isah AO. A profile of adverse effects of antihypertensive medicines in a tertiary care clinic in Nigeria. Ann Afr Med. 2017;16(3):114-119.

92. Christou CD, Tsinopoulos I, Ziakas N, Tzamalis A. Intraoperative Floppy Iris Syndrome: Updated Perspectives. Clin Ophthalmol. 2020;14:463-471.
93. McComb MN, Chao JY, Ng TMH. Direct Vasodilators and Sympatholytic Agents. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2016;21(1):3-19.
94. Fravel MA, Ernst M. Drug Interactions with Antihypertensives. Curr Hypertens Rep. 2021;23(3):14.
95. Jost L, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 2010; 21 (Supplement 5): v257–v260.
96. Diener H, Hankey G, et al. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage. J Am Coll Cardiol. 2020, 75 (15) 1804–1818.
97. Patrono, C., Baigent, C. Role of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 2019; 16: 675–686.
98. U.S. Preventive Services Task Force. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Preventive Medication. August 23, 2022. Dostupno na: https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/statin-use-in-adults-preventive-medication
99. TUKA, Vladimir; HOLUB, Josef; BĚLOHLÁVEK, Jan. Secondary Prevention after Myocardial Infarction: What to Do and Where to Do It. Reviews in Cardiovascular Medicine, 2022, 23.6: 210.
100. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2019; 50 (12):3331–3332.
101. Migdady I, Rosenthal ES, Cock HR. Management of status epilepticus: a narrative review. Anaesthesia. 2022;77 Suppl 1:78-91.
102. PERUCCA, Piero; GILLIAM, Frank G. Adverse effects of antiepileptic drugs. The lancet neurology, 2012, 11.9: 792-802.
103. BAILIE, George R., et al. Med facts pocket guide of Drug Interactions. 2021.
104. Moseley BD, Chanteux H, Nicolas JM, Laloyaux C, Gidal B, Stockis A. A review of the drug-drug interactions of the antiepileptic drug brivaracetam. Epilepsy Res. 2020;163:106327.
105. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, Servis M, Walaszek A, Buckley P, Lenzenweger MF, Young AS, Degenhardt A, Hong SH; (Systematic Review). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2020;177(9):868-872.

106. Zareifopoulos N, Panayiotakopoulos G. Treatment Options for Acute Agitation in Psychiatric Patients: Theoretical and Empirical Evidence. Cureus. 2019;11(11):e6152.
107. Stroup TS, Gray N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. World Psychiatry. 2018;17(3):341-356.
108. Spina E, Barbieri MA, Cicala G, de Leon J. Clinically Relevant Interactions between Atypical Antipsychotics and Anti-Infective Agents. Pharmaceuticals. 2020; 13(12):439.
109. Siwek M, Woroń J, Gorostowicz A, Wordliczek J. Adverse effects of interactions between antipsychotics and medications used in the treatment of cardiovascular disorders. Pharmacol Rep. 2020;72(2):350-359.
110. Aburamadan HAR, Sridhar SB, Tadross TM. Assessment of potential drug interactions among psychiatric inpatients receiving antipsychotic therapy of a secondary care hospital, United Arab Emirates. J Adv Pharm Technol Res. 2021;12(1):45-51.
111. Guntupalli SR, Spinosa D, Wethington S, Eskander R, Khorana AA. Prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. BMJ. 2023;381:e072715.
112. Iba T, Helms J, Connors JM, Levy JH. The pathophysiology, diagnosis, and management of sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. J Intensive Care. 2023;11(1):24.
113. Gelbenegger G, Jilma B. Clinical pharmacology of antiplatelet drugs. Expert Rev Clin Pharmacol. 2022;15(10):1177-1197.
114. Kubica J. Opioids and oral P2Y12 receptor inhibitors: A drug-drug interaction. Cardiol J. 2022;29(5):727-729.
115. Harrington CR, Yang GY, Levitsky J. Advances in Rejection Management: Prevention and Treatment. Clin Liver Dis. 2021;25(1):53-72.
116. Hodgens A, Sharman T. Corticosteroids. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554612/
117. Pinkerton JV. Hormone Therapy for Postmenopausal Women. N Engl J Med. 2020;382(5):446-455.
118. Lindheim SR, Glenn TL, Smith MC, Gagneux P. Ovulation Induction for the General Gynecologist. J Obstet Gynaecol India. 2018;68(4):242-252.
119. Delgado BJ, Lopez-Ojeda W. Estrogen. [Updated 2022 Jun 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538260/
120. Edwards M, Can AS. Progestin. [Updated 2023 Mar 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563211/
121. Merck Manuals Professional Edition [Internet]. [cited 2023 Aug 13]. Febrile Seizures - Pediatrics. Available from:

https://www.merckmanuals.com/professional/pediatrics/neurologic-disorders-in-children/febrile-seizures?query=febrile%20convulsions%20treatment

122. Bhatnagar M, Pruskowski J. Opioid Equivalency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Aug 13]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535402/

123. ezar R, Lichtenauer M, Haar M, Hödl G, Kern JM, Zhou Z, Wuppinger T, Kraus J, Strohmer B, Hoppe UC, Wernly B. Infective endocarditis - A review of current therapy and future challenges. Hellenic J Cardiol. 2021;62(3):190-200.